

N° D'ORDRE : 249

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES NATURELLES

PAR

Jeanne-Françoise WORBE

Assistant à la Faculté des Sciences de Lyon

1^{re} THESE : Recherches sur l'absorption intestinale
des sucres chez la grenouille. Influence
de quelques facteurs physiques.

2^{me} THESE : Propositions données par la Faculté.

soutenues le 29 Juin 1959 devant la Commission d'examen

MM. D. CORDIER	} Président
J. CHOPIN	
G. DESSAUX	
	Examineurs

1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553605_0055

N° D'ORDRE : 249

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES NATURELLES

PAR

Jeanne-Françoise WORBE

Assistant à la Faculté des Sciences de Lyon

1^{re} THESE : Recherches sur l'absorption intestinale
des sucres chez la grenouille. Influence
de quelques facteurs physiques.

2^{me} THESE : Propositions données par la Faculté.

soutenues le 29 Juin 1959 devant la Commission d'examen

MM. D. CORDIER	} Président
J. CHOPIN	
G. DESSAUX	

Examineurs

1959



UNIVERSITÉ DE LYON - FACULTÉ DES SCIENCES

Doyens Honoraires

- MM. LONGCHAMBON, * O., , Médaille Résistance,  C., .
- DOUIN, * O., ,  C.

Professeurs Honoraires

- MM. LOCQUIN, *,  O., Correspondant de l'Institut.
- DE LARAMBERGUE,  A.
- DŒUVRE, *,  O.
- SOLLAUD, *,  O.
- MENTZER, .

Doyen

- M. MOUSSA, .

Assesseur

- M. PRETTRE, *,  O.

Professeurs

- MM. LONGCHAMBON, * O., , Médaille Résistance,  C., , *Minéralogie*.
- DOUIN, * O., ,  C., *Botanique*.
- DÉJARDIN, * O.,  O., *Physique Générale*.
- PRETTRE, *,  O., *Chimie industrielle*.
- DUFAY, *,  C., *Astronomie*.
- EYRAUD H., *,  O., *Calcul différentiel et intégral*.
- THIBAUD,  O., *Physique atomique*.
- CORDIER, * O.,  O., Chevalier du Mérite Agricole, Officier de l'Ordre de Léopold, , *Physiologie*.
- KÜHNER, *,  O., *Botanique*.
- AUMÉRAS,  O., *Chimie*.
- COLONGE, *,  O., *Chimie organique*.
- COURTY,  O., *Chimie-Physique*.
- BERNARD,  O., *Physique*.
- MALÉCOT,  O., *Mécanique rationnelle et appliquée*.
- FLANDRIN,  O., *Géologie appliquée*.
- JANIN,  O., *Physique*.
- VIRET, *,  O., *Géologie*.
- MOUSSA,  O., *Chimie nucléaire*.
- NIGON, *Zoologie expérimentale*.
- WAUTIER,  O., *Zoologie*.
- GAUTHIER H., *Géologie du Quaternaire*.
- CHOPIN, *Chimie biologique*.
- BRACONNIER, *Mathématiques*.
- CUEILLERON,  O., *Chimie*.
- BOUTILLIER,  O., Méd. Résistance, *Minéralogie*.
- JAFFARD, *Mathématiques*.
- BOIDIN, *Botanique*.
- EYRAUD Ch., *Chimie minérale*.
- TORTRAT, *Mathématiques*.
- DESSAUX,  O., *Physiologie*.
- MESNARD, *Physique générale*.

Maîtres de Conférences

- | | |
|---|---|
| MM. LAVIOLETTE,  O., <i>Zoologie</i> . | MM. DEPRAZ, <i>Techniques de physique nucléaire</i> . |
| LAFOUCHÈRE, <i>Physique nucléaire</i> . | PISTOULET, <i>Physique</i> . |
| GRANDMONTAGNE,  O., <i>Physique</i> . | PACHECO, <i>Chimie biologique</i> . |
| LONGCHAMP, <i>Physique</i> . | FERON, <i>Mathématiques</i> . |
| TEICHNER, <i>Chimie industrielle</i> . | DE CECCATTY, <i>Zoologie</i> . |
| GIGOUT, <i>Géologie</i> . | MERLIN, <i>Chimie</i> . |
| DREUX, <i>Chimie</i> . | PHILBERT, <i>Physique nucléaire</i> . |
| | GAUME, <i>Physique</i> . |

Chargés de cours complémentaires

- | | |
|--|--|
| M ^{me} FIASSON,  O., <i>Zoologie</i> . | MM. STRIFFLING,  O., <i>Météorologie et Physique du Globe</i> . |
| MM. PENNANEAC'H,  O., <i>Mathématiques</i> . | MAZENOT, <i>Géologie</i> . |
| GAUTHIER J.,  O., <i>Chimie</i> . | MURET, <i>Botanique</i> . |
| DAVID L., <i>Géologie</i> . | FIASSON, <i>Zoologie</i> . |
| | TRANCHAT, <i>Physique</i> . |

Secrétaire

- M. ROUX,  O.

AVANT-PROPOS

Les recherches exposées dans cette thèse ont été accomplies au Laboratoire de Physiologie Générale de la Faculté des Sciences de Lyon.

Monsieur le Professeur CORDIER, Directeur du Laboratoire, nous a proposé le thème de ce travail et nous a donné tous les moyens de le réaliser. Il s'efforce, sans relâche, de former l'esprit de ses élèves à la Physiologie et de leur communiquer son savoir et sa clairvoyance dans les domaines les plus divers. Sa sollicitude constante, et celle de Madame CORDIER, leur offrent un appui fort précieux. Nous en avons amplement bénéficié et nous sommes heureuse de pouvoir exprimer ici notre respectueuse et profonde gratitude.

Nous remercions Monsieur le Professeur CHOPIN et Monsieur le Professeur DESSAUX d'avoir bien voulu porter intérêt à ce travail et en être les juges.

D'utiles conseils et des encouragements nous ont été donnés bien souvent par nos aînés, Monsieur PÉRÈS et Monsieur CHANEL. Il nous est agréable de reconnaître aussi l'aide qui nous a été apportée par nos collègues du Laboratoire. Tous ont su en maintes occasions nous prouver leur amitié.

INTRODUCTION

L'étude de l'absorption intestinale des glucides tient une place importante dans les recherches effectuées au Laboratoire de Physiologie de la Faculté des Sciences de Lyon. Monsieur le Professeur CORDIER a fait paraître, en 1956, une revue d'ensemble sur cette question. Elle constitue une mise au point de tous les travaux publiés depuis la parution de l'ouvrage de VERZAR et MAC DOUGALL (1936), et elle permet de dégager les théories modernes sur les mécanismes de l'absorption intestinale.

A l'époque de leurs recherches, VERZAR et ses collaborateurs avaient reconnu avec MAGEE et REID (1931) que l'absorption des hexoses peut s'expliquer par un processus enzymatique de phosphorylation-déphosphorylation (WILBRANDT et LASZT, 1932 ; 1933 a ; 1933 b). L'étude des enzymes susceptibles d'être mis en jeu n'a été abordée que plus tard. En 1948, DRABKIN a émis l'hypothèse que deux enzymes devaient intervenir dans le transit actif du glucose : une hexokinase assurant la phosphorylation de l'hexose et une phosphatase chargée de sa déphosphorylation ultérieure. L'activité hexokinase de la muqueuse intestinale a été mise en évidence par HELE (1950 a ; 1950 b ; 1951 ; 1953 a ; 1953 b). Elle a fait l'objet de nombreux travaux (LONG, 1951 ; 1953 ; LÜTHY et VERZAR, 1953 ; 1954 ; CSAKY, 1953 ; KERTAL, FEHER et GATI, 1956). Les expériences récentes de NAGASAWA (1957) ont confirmé les premières observations de LASZT et SULLMANN (1953) montrant l'existence d'esters phosphoriques du glucose dans la muqueuse intestinale durant l'absorption, et l'existence d'une phosphoglucomutase.

Les relations entre l'absorption du glucose et la teneur de la muqueuse en phosphatase avaient été signalées dès 1936 par WESTENBRINK (1936 a). C'est surtout aux travaux de ROCHE et de ses élèves que nous devons la plus grande partie de nos connaissances sur le système phosphatasique de l'intestin (ROCHE, LAROMIGUIÈRE et LAURENS, 1943 ; NGUYEN

VAN THOAI, ROCHE et BERNHARD, 1950 ; ROCHE et BOUCHILOUX, 1950 ; 1953). Les localisations de cet enzyme dans la cellule épithéliale ont fait l'objet d'études très poussées (HÉBERT, 1950 a ; 1950 b ; RUYTER, 1952 ; JOHNSON et KUGLER, 1953 ; JOHNSON, 1954 ; MAGRASSI, 1954 ; HERS, BERTHET, BERTHET et DE DUVE, 1951 ; DANIELLI, 1954). D'après ces auteurs, la phosphatase alcaline est présente à haute concentration dans le plateau strié des cellules intestinales. L'histochimie n'a pas encore permis de localiser l'hexokinase dans la muqueuse intestinale.

Sur la base de l'existence d'une action hexokinase (processus de phosphorylation) et d'une action phosphatase (processus de déphosphorylation) deux mécanismes ont été invoqués pour expliquer l'absorption privilégiée des hexoses : le transit cytoplasmique et le transit de membrane (ROSENBERG et WILBRANDT, 1952 ; WILBRANDT, 1954). Aucune de ces deux théories n'est à l'abri de toute critique et CORDIER (1956) fait remarquer très justement que les expériences cruciales qui résoudront le problème du transfert actif des sucres privilégiés sont encore à faire.

Jusqu'en 1956, on admettait le principe d'une phosphorylation-déphosphorylation des hexoses pour expliquer le transit actif de ces sucres. C'est à partir de cette époque qu'un certain nombre d'auteurs ont mis en doute l'intervention d'un système phosphorylant dans l'absorption des sucres privilégiés. CRANE et KRANE (1956) ont étudié les vitesses du transit d'un certain nombre de dérivés méthylés ou réduits du glucose à travers l'intestin isolé de Hamster. Leurs expériences montrent en particulier que le 1-désoxyglucose et le 6-désoxyglucose sont concentrés aussi rapidement que le glucose dans le liquide qui baigne le côté séreux de l'intestin. Ces auteurs concluent que l'hypothèse d'une phosphorylation ou d'une mutarotation ne peut pas expliquer l'absorption intestinale. Le 1-désoxyglucose ne pouvant être transformé en ester de CORI et le 6-désoxyglucose ne pouvant pas être transformé en ester de ROBISON, CRANE et KRANE pensent que ces deux dérivés ainsi que le glucose lui-même ne subissent aucune modification sur les atomes de carbone 1 et 6 au cours de leur transit dans l'intestin. En interprétant ainsi leurs résultats, ils supposent que le 1-désoxyglucose, le 6-désoxyglucose et le glucose sont transportés dans l'épithélium intestinal par un processus identique.

SOLS (1956 ; 1957) a complété cette étude en comparant, d'une part, les vitesses de l'absorption intestinale de différents oses, du 3-méthylglucose et du 2-désoxyglucose, et, d'autre part, les vitesses de phosphorylation de ces molé-

cules par des homogénéisats de muqueuses intestinales. Selon cet auteur, il existe des sucres, comme le galactose ou le 3-méthylglucose, qui sont absorbés rapidement et qui ne sont pratiquement pas phosphorylés. Au contraire, le mannose ou le 2-désoxyglucose sont absorbés lentement, mais ils sont phosphorylés rapidement en présence d'homogénéisats de muqueuse intestinale. Ces résultats laisseraient supposer que l'absorption active des sucres ne fait pas intervenir de phosphorylation. Ces faits sont actuellement en désaccord avec un certain nombre de résultats publiés par d'autres auteurs. D'après HELE (1950 b ; 1953 a ; 1953 b) en particulier, le galactose est phosphorylé par des homogénéisats de muqueuse intestinale de Rat aussi vite que le glucose. CSAKY et ses collaborateurs (1942 ; 1953 ; 1955 ; 1956 ; 1957) ont étudié l'absorption du 3-méthylglucose et du 3-méthylfructose. Ils ont montré que le 3-méthylglucose est phosphorylé à la même vitesse que le glucose par l'hexokinase de la muqueuse intestinale du Rat (CSAKY, 1953). Au contraire, CAMPBELL et DAVSON (1957) estiment que le 3-méthylglucose ne peut pas être phosphorylé parce qu'il n'est pas glycogénique.

Outre la spécificité de l'équipement enzymatique des cellules épithéliales de l'intestin, l'étude du transit actif du glucose a donné lieu à d'autres recherches. HESTRIN-LERNER et SHAPIRO (1953 ; 1954) ont suggéré que le glucose est absorbé chez le Rat, sous une forme moléculaire différente. Au cours de l'absorption du glucose radioactif par l'intestin du Rat *in vitro* et *in vivo*, un métabolite radioactif est formé. Au cours de leurs expériences *in vitro*, ces auteurs ont mis, de plus, en évidence des petites quantités de lactate et de glucose du côté séreux de l'anse intestinale, mais la fraction la plus importante de la radioactivité serait portée par une substance neutre, non identifiée. Les expériences de NEWEY, SMYTH et WHALER (1955), de WILSON et WISEMAN (1953 ; 1954 a ; 1954 b) et de PARSONS et SMYTH (1956) confirment la présence de lactate, en plus du glucose, comme résultat du transit du glucose à travers une préparation intestinale, *in vitro*. La présence, en quantité abondante, d'un autre métabolite n'a jamais été mise en évidence dans leurs milieux de perfusion. Les travaux de WILSON et de ses collaborateurs ont montré que les cellules épithéliales métabolisent une partie du glucose qui est mis à leur disposition et le transforment en acide lactique. Les deux ions formés se déplacent alors dans deux directions opposées : les ions hydrogène migrent du côté muqueux des cellules et se déversent dans la lumière de l'intestin. Les ions lactate se dirigent en sens inverse (WILSON, 1954 ; 1956).

Le rôle de la production d'acide lactique dans l'absorption active du glucose est discuté. En effet, si le glucose est remplacé par un autre sucre, la quantité de lactate formée est modifiée. Elle dépend de l'ose utilisé, bien qu'il n'y ait pas de relations entre la vitesse d'absorption du sucre et la quantité de lactate qui est produite. D'autre part, la formation de lactate à partir du glucose n'est pas la même si on opère avec des anses intestinales provenant d'espèces animales différentes (WILSON, 1956).

Il faut encore citer des études physiques récentes effectuées sur la muqueuse intestinale. FISHER et PARSONS (1950) ont mesuré la surface de l'épithélium intestinal du Rat. En étudiant le transit du glucose à travers un intestin isolé, ces auteurs ont montré que toutes les cellules de la muqueuse ont une possibilité identique d'utiliser le glucose, mais qu'elles ne sont pas toutes également actives quand il s'agit du transit de cette molécule. D'après ces auteurs, il y aurait au moins deux types de cellules muqueuses, d'activités différentes. D'autre part, CURRAN et SOLOMON (1957) ont déterminé un équivalent physique de la muqueuse intestinale. En appliquant les lois de FICK et POISEUILLE adaptées par PAPPENHEIMER, RENKIN et BORRERO (1951) aux résultats numériques déterminés par des études sur les mouvements des ions Cl^- et Na^+ et la diffusion du mannitol, ils concluent que tout se passe comme si le transit se faisait par des pores à 36 Å de rayon. La surface occupée par ces pores a pu être estimée. Elle serait égale à 0,001 p. 100 de la surface totale de la muqueuse.

Cette brève analyse des travaux les plus récents montre que les notions acquises jusqu'alors sur le mécanisme de l'absorption intestinale des sucres sont encore sujettes à des controverses. Il est remarquable de constater que presque tous les résultats qui servent de base à ces discussions ont été obtenus en expérimentant sur des mammifères. Monsieur le Professeur CORDIER et ses élèves ont entrepris d'étudier et de comparer l'absorption des sucres par des animaux à sang froid. On sait que la vie de ces animaux n'est pas soumise à des conditions aussi strictes que celle des mammifères, ce qui permet de faire varier de nombreux facteurs susceptibles d'intervenir sur les mécanismes de l'absorption.

Notre travail a pour objet l'étude de l'absorption intestinale des oses chez la Grenouille. D'autres chercheurs du Laboratoire poursuivent des investigations chez les Poissons.

Un certain nombre d'auteurs ont mesuré l'absorption intestinale chez la Grenouille. Nous aurons l'occasion d'ana-

lyser leurs expériences (WESTENBRINK et GRATAMA, 1937 ; FUSTINONI, 1938 ; MINIBECK, 1939 ; VOGEL, 1953) qui ne constituent pas une étude systématique du phénomène chez cet animal. Le tube digestif des Batraciens se prête pourtant remarquablement à l'étude que nous avons entreprise, grâce à sa ressemblance avec le tube digestif des Mammifères. Un rétrécissement sépare l'estomac de l'intestin moyen, jouant le rôle du pylore. Quelques circonvolutions intestinales occupent la moitié droite de l'abdomen. L'intestin est suivi d'un rectum assez large.

La structure des parois du tube digestif est analogue à celle des autres vertébrés. Elle est exposée dans de nombreux ouvrages. Nous avons particulièrement retenu les descriptions qu'en font PERRIER, dans son traité de Zoologie (1925) JACOBSSHAGEN, dans l'ouvrage d'anatomie comparée publié en 1937 par BOLK, GÖPPERT, KALLIUS et LUBOSCH, et KRAUSE dans son traité d'anatomie microscopique (1923). L'intestin des Batraciens comprend une membrane séreuse, une couche musculaire formée de fibres lisses longitudinales, suivies de fibres lisses transversales, une sous-muqueuse, et enfin une muqueuse glandulaire, recouverte par un épithélium. La sous-muqueuse constitue une fine trame conjonctive dans laquelle cheminent des fibres musculaires lisses, des capillaires sanguins et lymphatiques. Des leucocytes se déplacent dans son épaisseur, ils peuvent former des amas qui constituent les follicules ou plaques de PEYER. Ces cellules peuvent émigrer jusque dans l'épithélium et même gagner la cavité digestive.

La sous-muqueuse forme des villosités et des plis saillants. Les plis se disposent, aussitôt après le pylore, en un réseau qui forme deux valvules à convexité antérieure. Dans la seconde moitié de l'intestin, ils deviennent irréguliers et forment des replis longitudinaux sinueux.

L'épithélium de l'intestin de grenouille a fait l'objet de nombreuses études histochimiques et histophysiologiques. La forme polygonale des cellules a été décrite par RITTER (1957).

Les mitochondries des cellules épithéliales ont été étudiées chez l'animal à jeun ou au cours d'un repas. Ces organites sont particulièrement petits et difficiles à mettre en évidence dans les cellules de l'intestin de grenouille. Ils se fragmentent encore, en période d'absorption intestinale et se localisent autour du noyau (POLICARD, 1910 ; CHAMPY, 1911 ; WILLIAMS, 1943). L'appareil de GOLGI est légèrement modifié au cours de l'absorption, spécialement au cours d'un repas riche en graisses (CRAMER et LUDFORD, 1925).

La répartition histochimique de la phosphatase alcaline a été spécialement étudiée ainsi que ses variations au

cours du jeûne. HÉBERT (1950 a) n'observe de phosphatase alcaline ni dans le duodénum, ni dans la portion terminale de l'intestin grêle. Dans la portion qui fait suite au duodénum, la phosphatase existe sur tout le pourtour de l'épithélium au niveau des plateaux striés. La teneur en phosphatase des cellules de l'intestin de grenouille est inférieure à celle des cellules de mammifères. Elle est supérieure à celle de la muqueuse des poissons (HÉBERT, 1950 a ; DELSOL, 1953, 1955 ; ARVY et GABE, 1953).

En dehors de ces localisations histochimiques, l'équipement enzymatique des cellules de la muqueuse intestinale de la Grenouille n'a fait l'objet d'aucune étude. En particulier, les actions hexokinase et phosphatase de l'épithélium ne sont pas connues. Nous avons vu que l'étude de ces actions a servi de base à de nombreuses expériences, mettant en jeu des homogénéisats de muqueuse intestinale de mammifères. Non seulement des effets enzymatiques ont été mis en évidence, mais leur cinétique a été très étudiée ainsi que l'influence d'un grand nombre de facteurs physiques, chimiques ou biologiques. Une bibliographie complète relative à cette question se trouve dans la thèse de CHANEL (1956).

Lorsque nous avons abordé l'étude de l'absorption intestinale des sucres chez la Grenouille, le premier problème qui se posait, était de savoir si cet animal absorbait préférentiellement certains sucres et si la vitesse d'absorption relative des divers sucres était comparable à celle observée chez les Mammifères.

Nous avons ensuite recherché quelle était l'influence de divers facteurs physiques sur le mouvement des sucres au travers de la paroi intestinale : température extérieure, tensions de l'oxygène et de l'anhydride carbonique dans le milieu extérieur, concentrations des solutions sucrées introduites dans l'intestin.

Enfin, nous avons étudié l'action du phlorizoside sur l'absorption des sucres chez la Grenouille. Cette substance ayant pour effet d'entraver le transit du glucose chez les Mammifères, il convenait d'étudier son effet chez les Poecilothermes.

Ces expériences, effectuées sur l'animal entier, constituent la première partie de notre travail.

Nous avons ensuite étudié le transit du glucose sur l'intestin isolé. Nous exposerons les avantages de cette technique dans le préambule de la seconde partie de cette thèse.

Première Partie

**Absorption intestinale des hexoses
et des pentoses
chez la Grenouille**

CHAPITRE I

Techniques utilisées pour mesurer l'absorption intestinale des sucres

I. — ANIMAUX D'EXPERIENCES

Nous avons utilisé des grenouilles vertes (*Rana esculenta* L.) de provenances diverses :

— une grande partie des animaux nous a été fournie par l'élevage d'Animalabo de Paris. Ces grenouilles pesaient en moyenne 40 grammes.

— nous nous sommes aussi procuré des grenouilles venant d'Europe Centrale, un peu plus grosses que celles trouvées habituellement en France. Leur poids moyen était de 60 grammes.

Notre travail ayant duré plusieurs années, nous avons utilisé des grenouilles d'hiver ou de printemps, pendant des périodes s'étendant du mois d'Octobre au mois de Juin.

Les résultats de WESTENBRINK et GRATAMA (1937) et de MINIBECK (1939) établissent que des différences de provenance et surtout de saisons influent sur la vitesse d'absorption des sucres. C'est la raison pour laquelle nous avons réalisé chaque série d'expérience en employant des animaux de même provenance et en groupant les opérations dans un délai de temps aussi restreint que possible.

Les grenouilles ont été conservées dans un local à température pratiquement constante durant toute l'année (14° C - 16° C) dans des bassins au fond desquels coulait un filet d'eau. Elles étaient gardées à jeun.

Avant d'être utilisées, les grenouilles ont toujours séjourné dans ce local au moins une semaine. Ce délai est

nécessaire pour que leur estomac soit vide de toute nourriture. Elles n'ont jamais séjourné au Laboratoire plus de deux mois.

II. — TECHNIQUES OPERATOIRES

La mesure de la vitesse de l'absorption intestinale est basée sur le principe suivant :

On introduit une quantité connue d'une solution sucrée de titre connu dans l'intestin de l'animal ; on laisse l'absorption s'effectuer pendant une période de temps bien déterminée. On dose alors le sucre restant dans l'intestin. La quantité de sucre absorbée est connue par différence.

A) Administration de la solution de sucre

Nous avons appliqué à la Grenouille la technique employée au laboratoire sur le Rat depuis de longues années (CORDIER et TOUZÉ, 1948) et décrite par CHANEL (1956). Elle consiste à introduire directement la solution de sucre dans l'intestin grêle ligaturé à ses deux extrémités.

Cette technique offre un certain nombre d'avantages :

— En évitant l'introduction per os, elle ne fait pas intervenir le transit gastrique dont les mécanismes régulateurs n'ont jamais été étudiés chez la grenouille. L'estomac de cet animal ne possédant pas de cardia, nous n'aurions pu y introduire une quantité de solution connue, suivant la méthode de CORI (1925 a), utilisée chez le Rat, sans risquer un phénomène de régurgitation.

— Cette technique permet de mettre en jeu la totalité de l'intestin grêle. La précision des mesures est ainsi augmentée. Nous aurions travaillé sur de très petites quantités de sucre en n'utilisant qu'une anse intestinale de faible capacité. D'autre part, il eût été difficile d'utiliser toujours le même segment, car l'intestin des grenouilles ne présente pas de repère anatomique utilisable.

— Cette méthode, employée dès 1854 par VON BECKER, a été appliquée à l'étude de l'absorption intestinale chez les Mammifères par de nombreux expérimentateurs, principalement par VERZAR et son école (VERZAR et MAC DOUGALL, 1936). Tous les expérimentateurs qui ont étudié l'absorption intestinale chez la grenouille *in vivo* ont employé des techniques basées sur le même principe (WESTENBRINK et GRATAMA, 1937 ; FUSTINONI, 1938 ; MINIBECK, 1939 ; VOGEL, 1953).

Technique employée dans nos recherches.

L'animal est anesthésié à l'éther sous une cloche de verre. Cette opération demande deux à trois minutes. Il est immobilisé par des liens élastiques sur une table d'opération. Une courte incision longitudinale (0,5 à 1 cm) est pratiquée dans la paroi abdominale, à un centimètre environ à droite de la région médiane. L'ouverture se trouve ainsi placée à droite de la veine abdominale et les risques d'une hémorragie importante sont supprimés.

La région pylorique et le rectum sont généralement aisément repérés. Une ligature est posée sur le pylore. Une sonde de gomme de très petit calibre est introduite dans l'intestin grêle par une petite ouverture pratiquée dans la paroi du rectum, et maintenue en place avec une ligature.

Une seringue à insuline de un centimètre cube, remplie au préalable de solution sucrée, est ajustée sur la sonde. Elle permet d'introduire une quantité connue de sucre avec une grande précision. L'injection est faite très lentement. La sonde est alors retirée délicatement de l'intestin en même temps que la ligature est serrée. Enfin la paroi musculaire et la peau de l'abdomen sont réunis par deux points de suture. Tout signe de narcose a disparu cinq minutes après la fin de l'opération.

Nous avons toujours introduit dans l'intestin un volume de solution voisin de 0,75 ml, connu à 0,005 ml près. Cette quantité remplit l'intestin sans le distendre et elle est très inférieure à sa capacité maxima. Nous avons constaté en effet, chez une grosse grenouille (58 g), dont l'intestin vide avait une longueur de 19 cm et une section moyenne de 5 mm², que cet organe ne pouvait pas contenir plus de 4,5 ml. Chez une grenouille plus petite (39 g), l'intestin vide, dont les dimensions étaient les suivantes : longueur, 13 cm et section moyenne, 3 mm², ne pouvait recevoir que 2,5 ml de liquide.

Nous avons utilisé des solutions de sucre de même tonicité que le milieu intérieur de la grenouille, c'est-à-dire des solutions 0,22 moléculaires environ. Ceci revient à introduire dans l'intestin environ 30 mg d'hexose ou 25 mg de pentose.

B) Conditions d'absorption

Immédiatement après avoir été opérées, les grenouilles sont placées dans des récipients aérés, contenant quelques centimètres cubes d'eau. Ces récipients sont gardés dans

un local où la température demeure constante pendant plusieurs heures.

C) Récupération du sucre non absorbé

A la fin d'une période de temps déterminée, les grenouilles sont décapitées et saignées. La cavité abdominale est ouverte et l'intestin grêle sectionné au-delà des ligatures et prélevé soigneusement. Le contenu intestinal est recueilli dans un bécher et l'intestin est rincé intérieurement avec 50 à 100 ml d'eau distillée, recueillis dans le même bécher. Un centimètre cube de déféquant nitromercurique de BAUDOUIN et LEWIN (1927) est ajouté au liquide ainsi obtenu, puis un centimètre cube de soude normale.

Le glucose dosé dans le filtrat permet de calculer la quantité de glucose absorbée.

III. — METHODE DE DOSAGE

Nous avons employé la méthode de BAUDOUIN et LEWIN pour doser le glucose (BAUDOUIN et LEWIN, 1927 ; BAUDOUIN, 1928).

Les autres sucres utilisés sont réducteurs. Nous les avons dosés par la méthode de BAUDOUIN et LEWIN, en utilisant les correspondances en thiosulfate de sodium N/100 déterminées expérimentalement par CHANEL (1956).

Nous avons fait des analyses de la quantité de sucre injectée en délivrant dans un ballon jaugé, avec la même seringue et la même sonde, un volume de solution sucrée égal à celui qui a été administré à l'animal. Cette opération est répétée plusieurs fois pour une même solution de sucre. Le dosage de BAUDOUIN et LEWIN est fait sur les échantillons ainsi obtenus.

Le glucose restant dans l'intestin est dosé en appliquant la méthode de BAUDOUIN et LEWIN à une partie aliquote du liquide obtenu après défécation et filtration des eaux de lavage de l'intestin.

IV. — EXPRESSION DES RESULTATS

Les quantités de sucre absorbées sont exprimées dans nos résultats, soit en p. 100 du sucre introduit, soit en molécules grammes. Ces deux modes d'expression rendent la comparaison entre l'absorption des hexoses et des pen-

oses plus valable que des résultats exprimés en milligrammes. Lorsque cette comparaison n'est pas nécessaire, nous exprimons les résultats en milligrammes de sucre absorbé.

Pour un même type d'expériences, nous avons utilisé des lots de grenouilles. Avec la moyenne des résultats d'une série, nous avons calculé l'écart type de ces valeurs. Nous le désignons par la lettre σ .

Lorsqu'un doute peut s'élever sur la valeur significative de la différence d , entre deux moyennes de résultats, nous avons fait appel au test t de STUDENT FISHER (voir FISHER, 1947). La comparaison entre l'écart réduit t et la valeur minimum λ qu'il doit avoir pour une probabilité de 0,05 permet de savoir si la différence d , est statistiquement significative.

CHAPITRE II

Influence de la température extérieure sur l'absorption intestinale des hexoses et des pentoses

A. — VITESSE DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE A 20° C

COMPARAISON ENTRE LES POECILOTHERMES ET LES MAMMIFERES

L'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille est beaucoup plus lente que chez les Mammifères, d'après les expériences de WESTENBRINK et GRATAMA (1937), FUSTINONI (1938) et MINIBECK (1939) qui ont expérimenté à la température du laboratoire sans attacher d'importance particulière à ce facteur. Pour une température extérieure de 20° C environ, l'intestin du Rat renferme seulement des traces de glucose après une heure d'absorption d'une solution isotonique (CHANEL, 1956), alors que l'intestin de la Grenouille peut contenir encore 40 p. 100 du glucose introduit après vingt-quatre heures (WESTENBRINK et GRATAMA, 1937).

Cette lenteur de l'absorption intestinale ne peut pas être considérée comme une particularité propre à tous les Poecilothermes. La Rascasse (*Scorpaena porcus*, L.) (CORDIER et CHANEL, 1951 a ; CORDIER et WORBE, 1957) et le Brochet (*Esox lucius*, L.) (CORDIER et MAURICE, 1957) ont une vitesse d'absorption un peu inférieure à celle du Rat. L'Anguille de mer (*Anguilla vulgaris* Turton) (CORDIER et MAURICE, 1956) et surtout la Tanche (*Tinca vulgaris* Cuv.) (CORDIER, MAURICE et CHANEL, 1954) absorbent le glucose beaucoup plus lentement.

Dans une première série d'expériences, nous avons étudié la vitesse de l'absorption intestinale du glucose à la température de 20° C.

I) Conditions expérimentales

Les récipients contenant les grenouilles sont plongés dans un bain-marie maintenu à 20° C pendant toute la durée de l'expérience. Les animaux sont placés à cette température deux à trois heures avant l'introduction de la solution de glucose dans l'intestin.

0,75 ml de solution de glucose 0,22 M, soit 30 mg de sucre environ, sont injectés dans l'intestin suivant la technique décrite dans le chapitre I.

Nous avons dosé la quantité de glucose restant dans l'intestin après 2, 4, 8 et 15 heures.

II) Résultats

Les résultats obtenus chez 15 animaux sont rassemblés dans la figure 1. Ils expriment le pourcentage de glucose absorbé en fonction du temps. On observe que :

- a) L'absorption du glucose est un phénomène beaucoup plus lent chez la Grenouille que chez le Rat ;
- b) La quantité de glucose absorbée n'est pas proportionnelle à la durée de l'expérience. Le transit du glucose est plus important durant les quatre premières heures que durant les onze heures suivantes.

B. — VITESSE DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE A DIFFERENTES TEMPERATURES

I) Conditions expérimentales

Les animaux sont placés pendant quatre heures à la température choisie avant de recevoir la solution de sucre dans l'intestin. L'injection est faite selon la technique décrite au chapitre I. la solution ayant été portée à la température de l'expérience. Les grenouilles sont replacées dans l'enceinte à température constante pendant un temps variable.

Les expériences sont faites à des températures comprises entre 2° et 31° C, températures compatibles avec une longue survie. Les températures utilisées sont 2° C, 10° C, 20° C et 31° C. A 2°, les grenouilles sont placées dans une chambre froide. A 10°, les récipients sont baignés dans l'eau courante. A 20°, les animaux sont placés dans des chambres à température constante. A 31°, ils sont mis

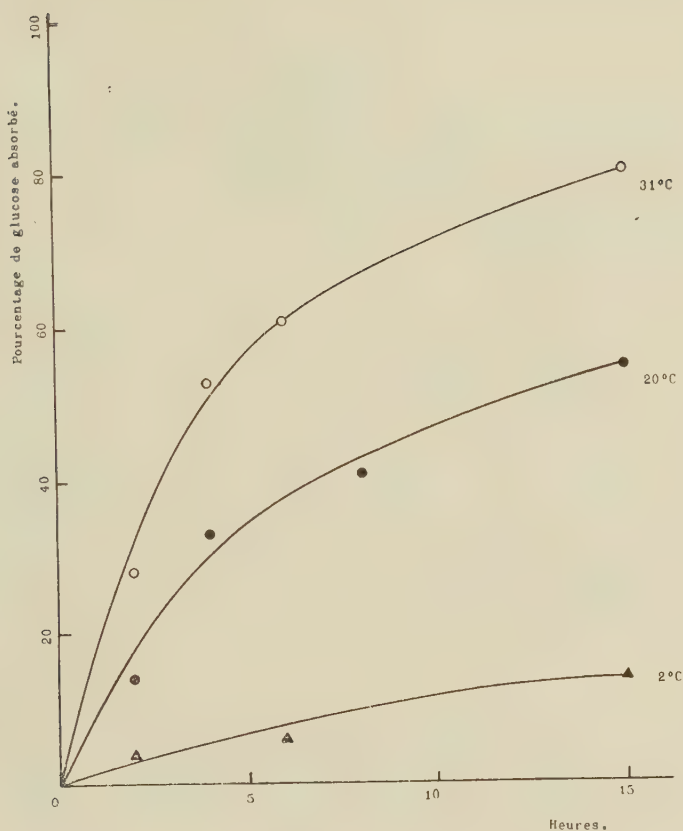


FIGURE 1. Vitesse de l'absorption intestinale du glucose à différentes températures en fonction de la durée de l'expérience.

Températures de l'enceinte: courbe supérieure 31°C; courbe médiane 20°C; courbe inférieure 2°C.

dans une étuve où l'air est continuellement renouvelé par un aérateur.

Il semble que les Poecilothermes soient un matériel de choix pour étudier l'influence de la température sur un phénomène biologique. En particulier, il peut être intéressant d'utiliser les amphibiens qui ont des températures extrêmes de survie relativement éloignées. Les températures léthales peuvent atteindre -6° à -15° , d'une part (FRASER, 1910 ; CAMERON et BROWNLEE, 1914), et 40° environ, d'autre part (DAVENPORT et CASTLE, 1895 ; BABAK, 1907 ; CAMERON et BROWNLEE, 1916).

Nous avons tout d'abord mesuré la quantité de glucose absorbée après des temps de séjour de deux heures, quatre heures, six ou huit heures et quinze heures.

II) Résultats

Les résultats des expériences effectuées sur 18 grenouilles à 2° C, 15 grenouilles à 20° C et 23 grenouilles à 31° C sont rassemblés dans la figure 1.

Nous avons exprimé les quantités de glucose ayant disparu de l'intestin en p. 100 de la quantité injectée. L'examen de ces courbes permet de constater :

- a) que l'augmentation de la température n'influe pas sur la forme des courbes, quelle que soit la température. L'absorption intestinale est plus rapide durant les premières heures qui suivent l'injection qu'après la sixième heure ;
- b) que l'absorption du glucose est, à tout moment, d'autant plus rapide que la température de l'enceinte est plus élevée. Nous avons exprimé graphiquement les résultats (figure 2) en choisissant le temps d'absorption de 15 heures. La droite obtenue montre que la quantité de glucose absorbée est proportionnelle à la température de l'enceinte lorsque la température varie entre 2° C et 31° C.

C. — COMPARAISON DES VITESSES DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE, DU GALACTOSE, DU FRUCTOSE, DU XYLOSE ET DE L'ARABINOSE

La distinction entre le transit actif et la pénétration passive repose sur les expériences fondamentales de CORI (1925 a, 1925 b) et de WILBRANDT et LASZT (1932, 1933 a, 1933 b) effectuées sur le Rat. Ces auteurs ont montré que le glucose et le galactose, et à un moindre degré le fructose, sont absorbés bien plus rapidement que les autres sucres. Ces résultats ont été observés chez différents homéothermes (Mc CANCE et HADDERS, 1930 ; DAVIDSON et GARRY, 1939 ; SOLS et PONZ, 1947 ; WESTENBRINK, 1936 a, 1936 b ; HELE, 1950 a, 1950 b ; BRÜCKNER, 1951 ; CORDIER et CHANEL, 1951 b ; ALTHAUSEN et STOCKHOLM, 1938 ; HORVATH et WIX, 1951 ; VIDAL-SIVILLA, 1952). Le même phénomène a été constaté chez la Tanche (CORDIER, MAURICE et CHANEL, 1954 ; CORDIER et MAURICE, 1955) et chez l'Anguille (CORDIER et MAURICE, 1956). Chez la Rascasse (CORDIER et CHANEL, 1953) et chez le Brochet (CORDIER et MAURICE, 1957), le glucose et le galactose sont absorbés préférentiellement. Le fructose a une absorption plus faible que l'arabinose, mais ce dernier sucre n'a pas une absorption privilégiée.

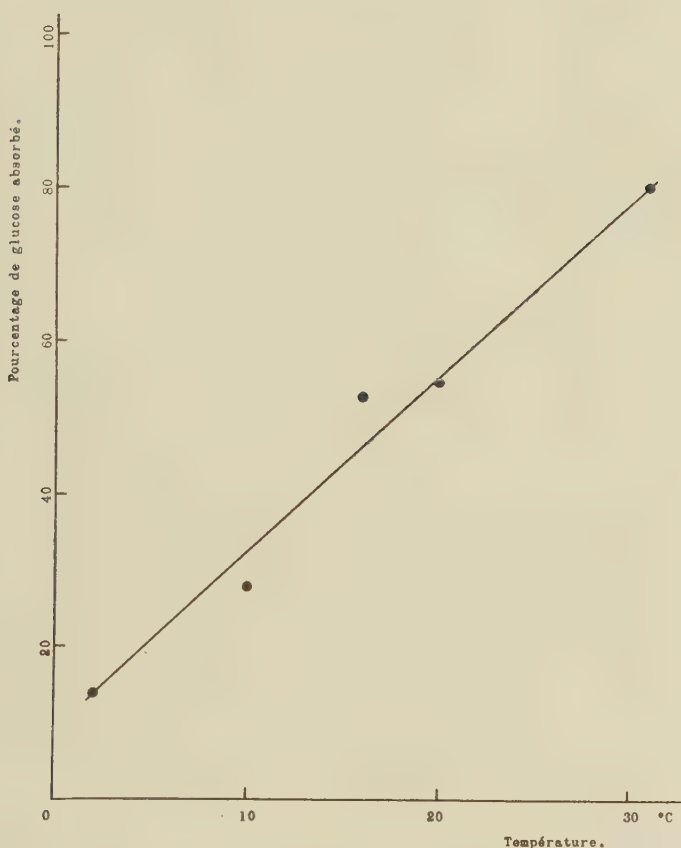


FIGURE 2. Vitesse de l'absorption intestinale du glucose en fonction de la température extérieure. Durée d'absorption 15 heures.

MAGEE et REID (1931), puis WILBRANDT et LASZT (Loc. cit.) ont émis l'hypothèse suivant laquelle l'absorption préférentielle des oses peut s'expliquer par un processus de phosphorylation.

L'étude des vitesses d'absorption des différents oses a été entreprise chez la Grenouille par WESTENBRINK et GRATAMA (1937) et par MINIBECK (1939). Les résultats apportés par ces auteurs mettent en évidence une absorption préférentielle du glucose et du galactose, environ trois fois plus importante que celle du fructose et du xylose. Ils ne donnent pas d'indication sur l'absorption des autres pentoses.

Nous avons donc été amenée à établir les vitesses d'absorption relatives des différents oses que nous utiliserons dans la suite pour étudier l'action de la température.

I) Conditions expérimentales

Les expériences ont été faites à 16° C.

Nous avons introduit dans l'intestin des grenouilles 0,75 ml de solution 0,22 moléculaire de divers sucres.

Les sucres utilisés sont le d-glucose, le d-galactose, le d-fructose, le d-xylose et le d-arabinose.

La durée de l'absorption est de 15 heures.

II) Résultats

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 1. Nous avons exprimé la quantité de sucre absorbée en p. 100 de la quantité injectée.

TABEAU 1.

*VITESSE DE L'ABSORPTION INTESTINALE
DE DIFFÉRENTS HEXOSES ET PENTOSES A 16°C.*

Sucre utilisé	Animal		Sucre absorbé (p. 100)	Moyenne	Ecart type
	N°	Poids (g)			
d-Glucose 30,6 mg	43	43	41,6	53	9
	44	50	42,3		
	45	49	55,4		
	75	53	71,2		
	76	34	54		
	77	31	49,7		
	78	61	54		
	80	36	56,5		
d-Galactose 30,6 mg	136	47	69	51	16
	137	30	49		
	138	35	55		
	139	27	37,3		
	140	31	29,5		
	141	48	67,3		
d-Fructose 30,7 mg	160	26	66,4	44	21
	161	26	23,2		
	162	19	65,5		
	163	22	21,2		
	164	20	42,4		
d-Xylose 23,1 mg	90	53	33,4	28	6
	91	54	29		
	92	33	19,5		
	94	36	24,3		
	95	31	34,6		
d-Arabinose 21,2 mg	108	45	0	5	10
	109	50	0		
	110	40	0		
	111	23	24,8		
	112	39	3,4		
	113	36	4,1		

L'examen des résultats montre que les cinq sucres utilisés peuvent être rangés comme suit, dans l'ordre de leur vitesse d'absorption :

glucose $\geq$ galactose $>$ fructose $>$ xylose $>$ arabinose.

Si la vitesse d'absorption du glucose est représentée par 100, les vitesses d'absorptions relatives des différents sucres sont alors respectivement : 100, 96, 83, 53 et 9.

Par conséquent, chez la Grenouille, comme chez le Rat, le glucose et le galactose ont une absorption privilégiée par rapport au fructose. Les pentoses, le xylose et surtout l'arabinose, sont absorbés beaucoup plus lentement que les hexoses.

Les résultats obtenus pour un même sucre sont très dispersés autour de la moyenne. L'importance de l'écart type traduit l'ampleur de cette dispersion.

D. — INFLUENCE DE LA TEMPERATURE SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DES DIFFERENTS OSES

Les techniques utilisées ont été décrites dans la partie B.

I) Résultats

Nous avons mesuré la vitesse d'absorption du glucose, du galactose, du fructose, du xylose et de l'arabinose, pour des temps de séjour de quinze heures à trois températures différentes.

Les résultats obtenus pour une température de 2° sont réunis dans le tableau 2 ; les résultats obtenus pour une température de 16° sont réunis dans le tableau 1 ; les résultats obtenus pour une température de 31° sont réunis dans le tableau 3. Nous avons exprimé les quantités de sucre absorbées en p. 100 des quantités injectées. Les moyennes des valeurs obtenues pour chaque série de grenouilles sont résumées dans le tableau 4.

L'étude de chaque série d'animaux soumis aux mêmes conditions expérimentales révèle une grande dispersion des résultats, traduite par l'importance des écarts types. Compte tenu de cette remarque, l'examen du tableau 4 permet de constater que :

- a) l'ordre de vitesse croissante d'absorption des cinq sucres étudiés et le même, quelle que soit la température ;

- b) l'absorption du galactose, du fructose, du xylose et de l'arabinose augmente avec la température ;
- c) la quantité de chacun de ces sucres traversant la paroi intestinale est sensiblement proportionnelle à la température extérieure entre 0° et 31° C ;
- d) le coefficient de proportionnalité entre l'absorption et la température varie d'un sucre à l'autre ; en particulier, il est beaucoup plus faible pour l'arabinose que pour les trois autres sucres.

TABEAU 2.

VITESSE DE L'ABSORPTION INTESTINALE
DE DIFFÉRENTS HEXOSES ET PENTOSES A 2°C.

Sucre utilisé	Animal		Sucre absorbé [p. 100]	Moyenne	écart type
	N°	Poids (g)			
d-Glucose	55	52	1,6	14	7
	56	35	21,9		
	57	33	9,7		
	58	38	7,1		
	72	47	21,8		
	73	28	16,3		
	74	36	17,3		
	81	36	7,2		
	82	46	22,9		
	83	27	15,6		
d-Galactose	133	25	0	11	12
	134	33	0		
	135	33	0		
	142	50	16,4		
	143	36	21		
	144	27	28,1		
d-Fructose	151	29	0	8	
	152	36	10,2		
	153	29	14,7		
d-Xylose	96	30	16,5	7	8
	97	37	2,1		
	98	46	0		
	105	32	0,5		
	106	47	6,6		
	107	27	18,2		
d-Arabinose	114	49	0	4	3
	115	27	6,6		
	123	28	6,2		
	124	27	2,5		
	125	32	7,4		
	126	32	0		

TABLEAU 3.
VITESSE DE L'ABSORPTION INTESTINALE
DE DIFFÉRENTS HEXOSES ET PENTOSES A 31°C.

Sucre utilisé	Animal		Sucre absorbé (p. 100)	Moyenne	Ecart type
	N°	Poids (g)			
d-Glucose	17	52	80,9	81	9
	18	50	73		
	19	72	74,3		
	20	68	69,1		
	84	43	87,5		
	85	33	91,8		
	86	30	90,8		
	87	48	89,6		
	88	51	66,1		
	89	48	83,3		
d-Galactose	127	28	79,7	76	3
	128	31	73,4		
	129	37	71,2		
	130	35	74,5		
	131	28	79		
	132	40	77,1		
d-Fructose	154	25	69	64	15
	155	39	74,3		
	156	49	80,1		
	157	29	52,5		
	158	33	45,6		
d-Xylose	99	48	60	59	11
	100	37	64,5		
	101	35	61,4		
	102	32	70,6		
	103	46	72,7		
	104	42	50,2		
	166	35	52,2		
	167	30	52,2		
	168	23	36,6		
	169	24	69		
d-Arabinose	117	33	14,9	12	9
	118	33	6,6		
	119	37	11,5		
	121	25	26,5		
	122	40	2,5		

TABLEAU 4.
INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE
SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DE DIFFÉRENTS OSES.
TABLEAU RÉCAPITULATIF

Sucre utilisé	Sucre absorbé après 15 heures exprimé en p.100 de la quantité injectée		
	2° C	16° C	31° C
d-Glucose	14	53	81
d-Galactose	11	51	76
d-Fructose	8	44	64
d-Xylose	7	28	59
d-Arabinose	4	5	12

II. — Discussion des Résultats

L'étude de l'influence de la température extérieure sur l'absorption intestinale des hexoses et des pentoses, apporte des résultats importants pour la compréhension du mécanisme de l'absorption de ces sucres. En 1948, DRABKIN a émis l'hypothèse que deux enzymes devaient intervenir dans le transit actif du glucose : une hexokinase assurant la phosphorylation de l'hexose et une phosphatase chargée de sa déphosphorylation ultérieure. De nombreux travaux ont été consacrés au mécanisme enzymatique de ce transit. L'hypothèse de DRABKIN est très discutée à l'heure actuelle. L'étude que nous avons effectuée chez la Grenouille permet d'analyser l'influence de la température sur le processus d'absorption. VOGEL (1935) avait déjà remarqué sur l'intestin isolé de la Grenouille, que la vitesse du transit du glucose augmente lorsque la température varie de 10° C à 20° C. Cette augmentation cesse quand la température s'élève au-dessus de 20° C et jusqu'à 30° C.

Notre étude, effectuée chez l'animal entier, est beaucoup plus complète et apporte une contribution à l'étude des réactions enzymatiques susceptibles d'intervenir dans le transit actif des hexoses. Nos résultats permettent de rechercher si l'influence d'une élévation de température modifie ce transit suivant la loi d'Arrhénius (1889) relative aux réactions chimiques ou suivant la théorie de NERNST (1888) relative à la diffusion des molécules en solution.

Théoriquement, les résultats exposés dans ce chapitre ne nous permettent pas de savoir si la loi de VAN T'HOFF-ARRHENIUS s'applique au phénomène que nous étudions. D'après cette loi, le logarithme de la vitesse d'une réaction chimique est proportionnel à l'inverse de la température absolue, donc la vitesse de réaction est une fonction exponentielle de la température. Nous constatons que l'absorption intestinale est une fonction linéaire de la température; c'est le cas de beaucoup de phénomènes biologiques (BELEHRADEK, 1930 ; 1935) et en particulier ceux qui sont régis par des processus enzymatiques. Pratiquement, l'écart de température de 30° à l'intérieur duquel nous travaillons est trop limité pour permettre d'établir une relation mathématique entre la vitesse de l'absorption et la température.

Les résultats exposés dans la figure 2 permettent de calculer le « coefficient de température », Q_{10} , qui est le rapport des vitesses d'une réaction à deux températures différant de 10° C. Ce coefficient est compris entre 1,5 et 2. Sa valeur peut suffire à nous renseigner sur la nature du phénomène mis en jeu au cours de l'absorption intes-

finale du glucose. On sait en effet que la valeur de Q_{10} de la plupart des réactions enzymatiques est comprise entre 1,5 et 3,5 (RAHN, 1941, SIZIER, 1943).

Un phénomène d'ordre purement physique, comme la simple diffusion, ne suffirait pas à provoquer une augmentation de la vitesse de réaction de cette importance. En utilisant la théorie de NERNST (1888), on peut montrer que les coefficients de vitesse de diffusion augmentent de 2,6 p. 100 de leur valeur lorsque la température s'élève de 1° au voisinage de la température ordinaire (DUCLAUX, 1936 ; POLSON, 1939). Il est aisé de calculer que, pour un phénomène de diffusion pure, le coefficient de température, Q_{10} , est égal à $1 + 0,026 \times 10$, soit à 1,26.

Les valeurs du taux de l'absorption intestinale des différentes oses en fonction de la température résumées dans le tableau 4 nous ont permis de calculer approximativement la valeur de Q_{10} pour chacun de ces sucres. Pour le galactose, le fructose et le xylose, Q_{10} est voisin de 1,5. Pour l'arabinose, Q_{10} est inférieur à 1,3. Le transit des trois premiers sucres peut donc être considéré comme un processus de transit actif, tandis que la diffusion suffit à expliquer l'augmentation de l'absorption intestinale de l'arabinose produite par une augmentation de la température extérieure.

Ces résultats apportent un argument en faveur de l'hypothèse de la formation d'un composé chimique intermédiaire au cours de l'absorption du glucose dans l'intestin. Ils ne permettent pas cependant une conclusion définitive.

En effet, les variations de température s'accompagnent de modifications fonctionnelles susceptibles de retentir sur l'absorption intestinale :

a) la fréquence des battements cardiaques diminue lorsque la température extérieure s'abaisse (BARCROFT et IZQUIERDO, 1931 ; ADOLPH, 1951 ; BULLOCK, 1955). Le débit sanguin est très ralenti aux basses températures, et le gradient de concentration du glucose entre le plasma et le contenu de l'intestin peut être moins élevé que dans les conditions normales.

b) le taux de saturation de l'hémoglobine diminue au fur et à mesure que la température s'abaisse ; l'équilibre $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$ obéit en effet à la loi d'ARRHENIUS quelle que soit l'espèce animale (BROWN et HILL, 1923 ; DILL, EDWARDS et FLORKIN, 1932 ; FLORKIN, 1932, 1934 ; REDFIELD, 1933). Si la température extérieure diminue, la quantité d'oxygène transportée dans le sang de *Rana esculenta*, égale à 5,2 ml p. 100 à 18°, tombe à 3,85 ml p. 100 à 8°

(CAPRARO et TIENGO, 1950). L'abaissement de la température extérieure peut donc provoquer un état d'hypoxie au niveau des tissus. Nous verrons dans le chapitre suivant l'influence du manque d'oxygène sur l'absorption intestinale du glucose.

Malgré ces quelques restrictions, il n'en reste pas moins que l'étude de l'influence de la température extérieure sur l'absorption intestinale de la Grenouille apporte des résultats importants, impossibles à obtenir chez le Mammifère. Si l'on soumet les rats pendant une heure à une température extérieure de -5°C et que l'on étudie ensuite l'absorption intestinale du glucose à cette même température pendant une seconde heure, on observe une augmentation notable de l'absorption intestinale du glucose (CORDIER et PIÉRY, 1950 a ; 1950 b). Si l'on rend le rat hypothermique par action combinée du froid et de l'asphyxie par confinement, on constate que l'absorption intestinale des sucres diminue notablement (GIAJA et RAJEVSKI, 1955 ; KERPEL, FRONIUS et ses collaborateurs, 1955). Mais la part qui revient aux modifications des tensions gazeuses (manque d'oxygène et excès d'acide carbonique) dans ce ralentissement du transit des sucres, ne saurait être négligée dans l'interprétation du phénomène comme nous allons le montrer dans les chapitres suivants.

E. — CONCLUSIONS

L'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille est d'autant plus rapide que la température extérieure est plus élevée. La valeur du coefficient thermique, Q_{10} , est supérieure à 1,5, c'est-à-dire de l'ordre de grandeur du coefficient de la plupart des réactions enzymatiques.

L'absorption du galactose, du fructose, du xylose et de l'arabinose augmente aussi avec la température. Le coefficient thermique est voisin de 1,5 pour le galactose, le fructose et le xylose. Il est inférieur à 1,3 pour l'arabinose. Il est donc possible que, chez la Grenouille, l'arabinose soit absorbé selon un processus différent des autres sucres.

Ces résultats apportent un argument en faveur de l'hypothèse d'un processus enzymatique de phosphorylation — déphosphorylation intervenant au cours de l'absorption intestinale du glucose. Le galactose, le fructose et le xylose seraient absorbés par un processus analogue. L'arabinose traverserait la muqueuse intestinale par simple diffusion.

CHAPITRE III

Influence des variations des tensions gazeuses dans le milieu extérieur sur l'absorption intestinale des hexoses et des pentoses

Nous avons montré, dans le chapitre précédent, que l'absorption intestinale des sucres est fonction de la température du milieu extérieur. L'étude des variations du coefficient Q_{10} nous a permis d'apporter un argument important en faveur de l'existence d'un processus enzymatique régissant l'absorption intestinale privilégiée des hexoses. Dans ce chapitre, nous étudierons l'influence des variations de tension de l'oxygène et de l'anhydride carbonique dans le milieu extérieur sur la vitesse du transit des sucres chez la Grenouille. Les travaux de CORDIER et CHANEL (1949, 1950 a, 1950 b, 1951 b, 1955 a, 1955 b) et de CHANEL (1955, 1956) ont montré que l'hypoxie, lorsqu'elle est suffisamment sévère et prolongée, ralentit le transit du glucose au travers de la barrière intestinale du Rat. L'hypercarbie a également un effet retardateur. Ces auteurs ont pensé que les modifications physico-chimiques provoquées au sein des tissus (en particulier, l'acide métabolique et l'acidose gazeuse) pouvaient retentir sur l'activité des enzymes intervenant dans l'estérification du glucose, puis dans la déphosphorylation de l'ester phosphorique. L'hypothermie qui s'installe chez les animaux anoxiques, asphyxiques ou hypercarbiques peut également avoir une certaine influence sur la vitesse des réactions enzymatiques. Les études de CORDIER et CHANEL sur les homogénéisats de muqueuse intestinale ont confirmé leur hypothèse. Il existe certainement un rapport entre les troubles de l'activité hexokinase et de l'activité phosphatase provoqués par les variations de pH, de tension de CO_2 et de tempéra-

ture et les perturbations de l'absorption intestinale du glucose causées par l'hypoxie, l'hypercarbie et l'asphyxie.

Le problème qui se pose à nous, est de savoir :

- 1° Si l'absorption intestinale des sucres chez la Grenouille peut être modifiée par des variations des tensions de l'oxygène et de l'anhydride carbonique dans le milieu extérieur ;
- 2° Si la Grenouille et le Rat ont des sensibilités comparables vis-à-vis des modifications des tensions gazeuses dans le milieu extérieur.

A. — INFLUENCE DE LA TENSION D'OXYGÈNE DANS LE MILIEU EXTERIEUR SUR LA VITESSE DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE

L'influence de la tension d'oxygène sur l'absorption intestinale du glucose a été étudiée chez le Rat par CORDIER et CHANEL (1949). Une hypoxie modérée n'a pas d'effet sur la vitesse du transit intestinal du glucose. Le même phénomène a été constaté chez le Chien (NORTHRUP, VAN LIÈRE et SLEETH, 1938 ; NORTHRUP et VAN LIÈRE, 1941 a ; 1941 b ; VAN LIÈRE, 1941). Mais, si l'hypoxie est suffisamment sévère et prolongée, l'absorption intestinale du glucose est nettement ralentie chez le Rat. Pour obtenir ce résultat, il faut que la tension d'oxygène soit inférieure à 5 p. 100 dans le milieu extérieur. CORDIER et CHANEL se sont attachés à l'étude du mécanisme de ce ralentissement. On sait que le manque d'oxygène provoque une diminution ou un arrêt des oxydations cellulaires, tout en conservant les réactions de dédoublement anaérobies (glycolyse) qui peuvent même devenir plus intenses (CORDIER, MAGNE et MAYER, 1927 ; 1930 a). Il en résulte une diminution de la consommation d'oxygène et de la production d'acide carbonique. L'acide lactique et d'autres produits de dédoublement s'accumulent dans le sang et dans les tissus (CORDIER, MAGNE et MAYER, 1930 b — CORDIER, 1933 ; 1934 a ; 1935 ; 1937).

L'acidose anoxique causée par l'inhalation d'une atmosphère pauvre en oxygène est capable de diminuer l'activité de l'hexokinase et de la phosphatase alcaline, ralentissant à la fois l'estérification du glucose et l'hydrolyse du glucose-6-phosphate (CORDIER et CHANEL, 1955 a ; 1955 b ; CHANEL, 1955, 1956).

Le premier problème qui se pose est de savoir si l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille peut être modifiée par des variations de tension de l'oxygène

dans le milieu extérieur. Cette étude offre un grand intérêt, car la Grenouille est très résistante au manque d'oxygène. Depuis les travaux de PFLÜGER (1875), confirmés par JOHLIN et MORELAND (1933), on sait que cet animal peut vivre plusieurs heures dans l'azote pur. WEISS (1908 a, 1908 b, 1908 c) a pu conserver des grenouilles dans l'hydrogène pur pendant douze heures. Il importe de remarquer toutefois que le temps de survie des grenouilles placées dans un gaz inerte varie d'un animal à l'autre (JOHLIN et MORELAND, 1933). La résistance est fonction également de la température extérieure et de la saison (WEISS, 1908 a). L'utilisation de la Grenouille offre encore certains avantages dans l'étude de ce problème. L'anoxie produit une pneumonose légère chez le Rat (CORDIER et DESSAUX, 1953) que nous n'avons pas retrouvée chez la Grenouille (voir aussi METZ, 1951).

I) Techniques utilisées

1. *Dispositif expérimental.*

L'appareil que nous utilisons a été décrit par CORDIER et TOUZÉ (1949) et TOUZÉ (1949). Il est constitué d'un cylindre de verre d'une capacité d'un litre environ, dans lequel sont placés les animaux. Cette enceinte est obturée de façon étanche par deux bouchons de caoutchouc, percés chacun d'un orifice, et mis en communication par des tubes de caoutchouc avec deux gazomètres de cent litres.

L'atmosphère gazeuse, composée d'un mélange d'air et d'azote, est préparée dans un des gazomètres. On place trois ou quatre grenouilles dans le manchon de verre et on fait circuler le gaz dans ce récipient. Le mélange gazeux traverse une boîte à chaux sodée qui retient le gaz carbonique produit par les animaux, avant d'être recueilli dans un deuxième gazomètre. Lorsque le premier gazomètre est vide, on inverse le sens de circulation du mélange gazeux. Cette circulation se fait sous une très légère pression, qui assure un débit de 90 litres en 45 minutes environ. Quelques centimètres cubes d'eau ont été introduits dans l'appareil de manière à assurer aux grenouilles une humidité satisfaisante.

Le manchon de verre est immergé dans un grand volume d'eau, de manière à garder l'enceinte à une température constante de 20° C.

Une partie aliquote du mélange contenu dans le gazomètre (environ 200 cm³) est prélevée, puis conservée sous une cloche de verre plongeant dans une solution saturée de chlorure de calcium, acidifiée par HCl. L'oxygène du

mélange gazeux est dosé avec l'eudiomètre de HALDANE (1918).

2. Conditions expérimentales.

Les animaux sont placés pendant deux heures dans le mélange gazeux pauvre en oxygène. Au bout de ce temps d'hypoxie, on introduit dans l'intestin 0,75 ml de glucose 0,22 moléculaire, porté à 20°, suivant la technique décrite au chapitre I. Dans ces expériences, les animaux n'ont pas été anesthésiés. Les grenouilles sont rapidement remises dans le récipient et l'anoxie est poursuivie pendant huit heures consécutives. On dose alors la quantité de glucose restant dans l'intestin.

Huit séries d'expériences mettant en œuvre 71 grenouilles ont été réalisées. Un lot de grenouilles témoins est placé dans de l'air atmosphérique. Sept lots de grenouilles séjournent dans des atmosphères renfermant respectivement 12, 9, 7, 6, 5, 4 et 3 pour 100 d'oxygène.

II) Résultats

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 5 et représentés graphiquement dans la figure 3. Ils sont exprimés en pourcentage de la quantité de glucose absorbée par les grenouilles par rapport à la quantité de glucose injectée.

a) L'examen des résultats montre que l'absorption intestinale est constante et égale à la valeur normale, soit 34 p. 100, si la tension d'oxygène reste supérieure à 6 p. 100. La valeur de l'absorption intestinale pour chaque série

TABLEAU 5.

ABSORPTION INTESTINALE CHEZ LA GRENOUILLE NORMALE
ET CHEZ LA GRENOUILLE ANOXIQUE

Série N°	Nombre d'animaux	O ₂ p. 100	Glucose absorbé (p. 100)	Ecart type
I	21	21	34	11
II	3	12	35	
III	8	9	29	11
IV	7	7	32	13
V	8	6	37	10
VI	9	5	24	8
VII	8	4	22	8
VIII	7	3	17	8

étudiée, varie entre 29 et 37 p. 100 (tableau 5). Nous avons calculé, en utilisant le test de STUDENT-FISCHER (1947), que ces écarts autour de la valeur 34 p. 100 n'ont pas de signification statistique. L'absorption intestinale diffère de

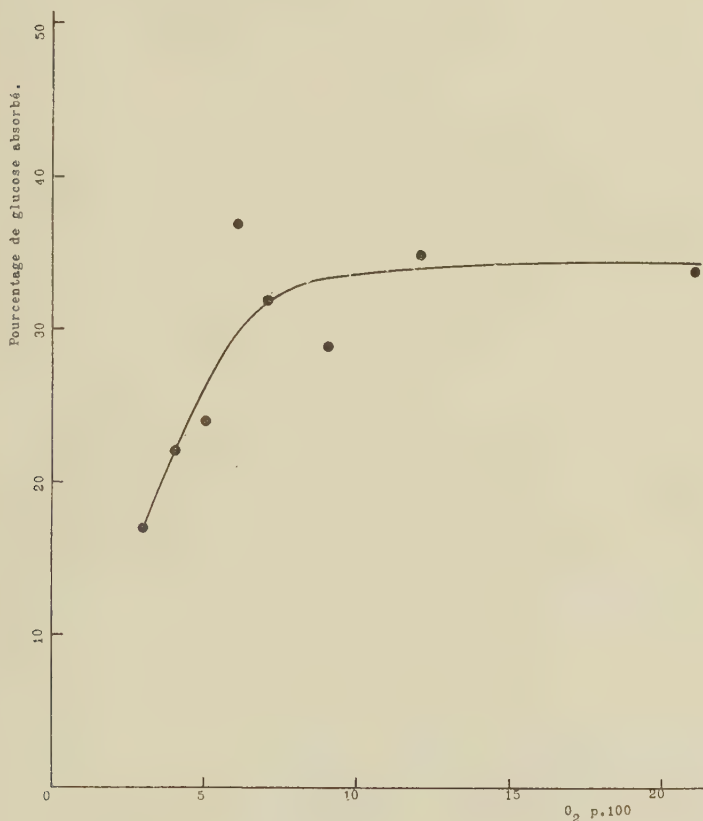


FIGURE 3. Vitesse de l'absorption intestinale du glucose en fonction de la teneur en oxygène du milieu extérieur.

4 p. 100 dans les séries I et III ; la valeur de l'écart réduit t est égale à 0,99, alors que la valeur minimum, λ , que doit avoir l'écart réduit pour une probabilité de 0,05 est de 2,05. De même la différence de 3 p. 100 entre les résultats des séries I et V n'a pas de signification : $t = 0,73$; $\lambda = 2,05$.

b) La vitesse de l'absorption intestinale diminue si la tension d'oxygène est inférieure ou égale à 5 p. 100. La différence entre l'absorption à une tension normale d'oxygène et l'absorption à 5 p. 100 d'oxygène est de 10 p. 100

de la quantité de glucose injectée. Cette différence est statistiquement significative : $t = 2,49$; $\lambda = 2,45$. Pour des anoxies plus sévères que celles obtenues avec un mélange gazeux renfermant 5 p. 100 d'oxygène, l'absorption intestinale est encore plus ralentie. Pour une tension d'oxygène de 3 p. 100, le pourcentage de glucose absorbé n'est plus que de 17 p. 100, c'est-à-dire la moitié de la valeur normale.

III) Discussion des résultats

Ces résultats montrent que, chez la Grenouille, comme chez le Rat, le manque d'oxygène ralentit le transit du glucose. Mais les résultats sont plus nets chez la Grenouille que chez le Rat. Pour pouvoir mettre en évidence un ralentissement caractéristique de l'absorption du glucose chez le Rat hypoxique, il faut utiliser une solution hypertonique de glucose (solution de glucose à 20 p. 100). On constate alors que l'absorption intestinale passe de 38 p. 100 à 26 p. 100, dans les conditions d'hypoxie les plus sévères (CORDIER et CHANEL, 1949 ; CHANEL, 1956). On n'atteint donc pas un ralentissement aussi marqué que chez la Grenouille, pour des tensions d'oxygène sensiblement comparables. Chez cet animal, avec des solutions isotoniques de glucose, le pourcentage de glucose absorbé passe de 34 à 17 p. 100 lorsque la tension d'oxygène devient proche de 3 p. 100 dans le mélange gazeux.

Un autre point qui mérite d'être souligné, c'est qu'il semble exister une « tension critique » d'oxygène dans le milieu extérieur, au-dessus de laquelle l'absorption du glucose n'est pas modifiée et au-dessous de laquelle la vitesse du transit du glucose diminue avec la chute de la tension d'oxygène. Cette tension d'oxygène est voisine de 5 p. 100, aussi bien pour la Grenouille que pour le Rat. CORDIER et MAYER (1935) ont bien précisé l'importance de cette tension critique de l'oxygène sur le niveau des oxydations cellulaires du Chien. Au-dessous du taux d'oxygène critique, les échanges respiratoires de cet animal sont modifiés. La consommation d'oxygène s'abaisse considérablement. Bien qu'une étude aussi systématique des échanges respiratoires en fonction de la tension d'oxygène dans le milieu extérieur n'ait pas été faite chez la Grenouille, on sait néanmoins que la consommation d'oxygène de cet animal est indépendante de la tension d'oxygène entre 16 p. 100 et 6 p. 100 (BASTERT), JORDAN (1929) a déterminé une tension d'oxygène critique voisine de 6 p. 100. Le ralentissement de l'absorption intestinale du glucose chez la

Grenouille correspond donc exactement à la diminution des oxydations cellulaires.

On sait de plus que l'anoxie provoque une augmentation considérable de la lactacidémie chez *Rana esculenta* (CORDIER, MAGNE et MAYER, 1927 ; JOHLIN et MORELAND, 1933). Comme chez le Mammifère, l'acidose anoxique est une cause du ralentissement de l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille.

Avant de terminer ce chapitre, signalons encore que les Poissons ont leur transit intestinal du glucose ralenti par le manque d'oxygène. Le phénomène a été observé par CORDIER et CHANEL (1951 a) chez la Rascasse et par CORDIER et MAURICE (1958) chez la Tanche.

IV) Conclusions

L'hypoxie ne ralentit pas la vitesse de l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille vivant à 20° C, tant que la concentration d'oxygène dans le milieu extérieur reste supérieure à 6 p. 100. Au-dessous de 6 p. 100, l'absorption du glucose diminue rapidement et atteint une valeur faible lorsque le taux d'oxygène devient voisin de 3 p. 100. Chez la Grenouille, comme chez le Mammifère, il doit exister une certaine tension d'oxygène dans le milieu extérieur pour que le transit du glucose s'effectue normalement. Cette « tension critique » est voisine de 5 à 6 p. 100 d'oxygène. Au-dessous de cette valeur, l'absorption est d'autant plus ralentie que la tension d'oxygène est plus faible.

B. — INFLUENCE DE LA TENSION D'OXYGENE DANS LE MILIEU EXTERIEUR SUR LA VITESSE DE L'ABSORPTION INTESTINALE DE DIVERS SUCRES

Dans le chapitre 2, paragraphe C, nous avons comparé la vitesse de l'absorption intestinale du glucose, du galactose, du fructose, du xylose et de l'arabinose chez la Grenouille. Si la vitesse d'absorption du glucose est représentée par 100, les vitesses d'absorption relatives des différents sucres sont 96 pour le galactose, 83 pour le fructose, 53 pour le xylose et 9 pour l'arabinose. Ce sont des valeurs comparables à celles qui ont été publiées pour le Rat par CORDIER et CHANEL (1951 b). Ces auteurs ont trouvé les vitesses d'absorption relatives suivantes : 100 pour le glucose, 102 pour le galactose, 70 pour le fructose, 37 pour le

xylose, et 18 pour l'arabinose. On peut remarquer que, chez le Rat et chez la Grenouille, le fructose est absorbé plus lentement que le glucose et le galactose. On explique cette différence en admettant que seule la fraction de fructose préalablement transformée en glucose, est absorbée par un processus de transit actif. La question de l'absorption du fructose pose, cependant, un problème très important chez les Vertébrés. Depuis les travaux de KUMAGAI (1913), de RÖHMANN et KUMAGAI (1914) et de RÖHMANN (1916, 1917, 1919) on connaît l'existence de stéréokinases. Les recherches de EMDEN, SCHMITZ, WITTENBERG (1913) et de ISAAC (1913) ont montré que, dans divers tissus, du glucose peut être produit à partir du fructose. Le phénomène peut se produire également au cours de l'absorption intestinale comme le démontrent les expériences de BOLLMAN et MANN (1931), de BOLLMAN, MANN et POWER (1935), de LASZT (1953) et de REINECKE (1942). Les expériences de notre laboratoire montrent que, chez le Rat, la Tanche et la Grenouille, les solutions de fructose sont absorbées plus lentement que les solutions de glucose et de galactose, mais plus rapidement que les solutions de pentoses (CORDIER et CHANEL, 1951 b ; CORDIER, MAURICE et CHANEL, 1954 ; CORDIER et MAURICE, 1955 ; CORDIER et WORBE, 1954). Chez la Rascasse et le Brochet, au contraire, le fructose a, parmi tous ces sucres, le transit le plus lent (CORDIER et CHANEL 1951 a, 1953 ; CORDIER et MAURICE, 1957). L'activité des stéréokinases dans l'échelle des Vertébrés est donc un problème important qui mérite d'être approfondi. En ce qui concerne la Grenouille, il semblerait que le fructose suive les mêmes lois d'absorption que le glucose, d'après les résultats du précédent chapitre. L'étude de l'influence de l'anoxie sur le transit des divers sucres chez la Grenouille offre donc, un intérêt particulier.

I) Techniques utilisées

Les techniques utilisées sont identiques à celles qui ont été décrites dans le chapitre I. Les animaux sont placés pendant deux heures dans l'atmosphère pauvre en oxygène, maintenue à 20° C. Ils reçoivent dans l'intestin, 0,75 cm³ de solution de sucre 0,22 moléculaire et sont rapidement replacés dans le milieu hypoxique. L'absorption dure huit heures.

Nous avons étudié l'absorption de chaque sucre chez un lot d'animaux témoins restant dans l'air atmosphérique, et chez des animaux soumis à un mélange gazeux renfermant 3,5 p. 100 d'oxygène environ. Au total, 88 grenouilles ont été utilisées.

II) Résultats

Le tableau 6 rassemble les résultats obtenus au cours des expériences d'anoxie avec les différents sucres. Dans ce tableau, figurent également, pour le glucose et pour le galactose, la différence d et l'écart réduit t existant entre le taux moyen d'absorption des animaux hypoxiques.

TABEAU 6.

ABSORPTION INTESTINALE DE DIFFÉRENTS HEXOSES ET PENTOSES CHEZ LA GRENOUILLE NORMALE ET CHEZ LA GRENOUILLE ANOXIQUE

Sucre injecté	Nombre d'animaux	O ₂ p.100	Sucre absorbé (p.100)	écart type	d	t	λ
d-Glucose	24	20,9	37	10	13	4,1	2,04
	12	3,5	24	11			
d-Galactose	13	20,9	37	9	8	2,23	2,08
	9	3,4	29	6			
d-Fructose	11	20,9	18	6			
	11	3,6	21	15			
d-Xylose	9	20,9	18	4			
	8	3,4	18	11			

L'examen de ces résultats montre que l'anoxie ralentit nettement l'absorption intestinale du glucose et du galactose. La diminution de la vitesse de l'absorption est significative comme le montre la comparaison des valeurs de t et des valeurs minimum λ qu'elle doit avoir pour une probabilité de 0,05.

L'effet retardateur est nul sur l'absorption du fructose et du xylose.

III) Discussion des résultats

Chez le Rat, pour qu'un ralentissement du transit du glucose et du galactose puisse être noté au cours du manque d'oxygène, il est nécessaire de saturer la capacité d'absorption de l'intestin. Pour obtenir des valeurs significatives, il faut utiliser des solutions fortement hypertoniques de

glucose et de galactose (CORDIER et CHANEL, 1949 ; CHANEL, 1956). Chez la Grenouille, étant donnée la résistance plus grande de cet animal à l'anoxie, on constate que les solutions isotoniques de galactose, comme celles de glucose, permettent de mettre en évidence un effet retardateur du manque d'oxygène, l'effet retardateur étant comparable pour les deux hexoses.

En ce qui concerne l'absorption du fructose, les phénomènes paraissent beaucoup moins nets. Avec les solutions isotoniques, on peut noter un léger retard du transit chez les Rats hypoxiques. Avec les solutions hypertoniques, on constate une légère accélération. Mais les différences observées sont loin d'être significatives comme pour le glucose et le galactose. Dans nos expériences sur la Grenouille, si le manque d'oxygène semble produire un léger effet accélérateur, cette action ne peut être retenue étant donnée la dispersion des résultats. Comment peut-on interpréter ces phénomènes ? En ce qui concerne le Rat, les expériences récentes de KIYASU et CHAIKOFF (1957) permettent de donner une explication aux phénomènes observés. Ces auteurs ont étudié les formes de transit du fructose au travers de la barrière intestinale à l'aide de molécules de fructose étiquetées avec du ^{14}C . Chez le Rat, on ne retrouve que 10 p. 100 du fructose injecté sous forme de glucose dans le plasma sanguin prélevé dans la veine porte. Une proportion importante du fructose introduit dans l'intestin existe dans le sang mésentérique sous forme de fructose. Une partie notable du ^{14}C se trouve dans les lactates et des composés chimiques non identifiés. Après injection duodénale, la présence de fructose 1-6 diphosphate et de fructose 6-phosphate dans des homogénéisats de muqueuse intestinale de Rat, a été mise en évidence par PAPADOPOULOS et ROE (1957). Ces résultats suggèrent que la phosphorylation et la déphosphorylation sont des étapes fonctionnelles de l'absorption du fructose. Mais, en ce qui concerne la Grenouille, aucun travail ne permet de penser que le transit du fructose s'effectue comme chez le Rat. On ne peut qu'être frappé par le fait que, chez la Grenouille comme chez le Rat, l'acidose anoxique ne modifie pas la vitesse du transit du fructose. Or, il est curieux de constater également que la vitesse du transit du glucose, du galactose et du fructose devient identique ou très voisine chez la Grenouille anoxique. Les trois hexoses seraient vraisemblablement absorbés alors par un simple processus de diffusion.

L'absorption du xylose n'est pas modifiée par l'anoxie, qu'il s'agisse de la Grenouille, du Rat ou de la Rascasse (CORDIER et CHANEL, 1951 b ; CORDIER et CHANEL, 1953).

IV) Conclusions

L'anoxie diminue nettement l'absorption intestinale du glucose et du galactose. Ces deux hexoses subissent donc également un ralentissement de transit consécutif à l'acidose anoxique. L'effet retardateur du manque d'oxygène est pratiquement nul dans le cas du fructose, ce qui laisse supposer que chez la Grenouille, comme chez le Rat, la fraction de fructose transformée en glucose est très faible. L'anoxie est sans effet sur l'absorption du xylose.

C. — INFLUENCE DE LA TENSION D'ANHYDRIDE CARBONIQUE DANS LE MILIEU EXTERIEUR SUR LA VITESSE DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que l'anoxie ralentit le transit intestinal des sucres privilégiés (glucose et galactose), que l'absorption du fructose n'est pas modifiée et que le passage du xylose au travers de la barrière intestinale ne subit aucun changement. Les travaux de CORDIER, MAGNE et MAYER (1927, 1930 b) et de CORDIER (1934 a, 1935) ont montré que le manque d'oxygène au niveau des tissus provoque un ralentissement ou même un arrêt des oxydations cellulaires ; l'anoxie laisse non seulement subsister les dédoublements anaérobies (glycolyse) mais elle les augmente. Le sang et les tissus s'enrichissent en produits métaboliques d'anaérobiose (en particulier, l'acide lactique et les acides organiques éthérosolubles) (CORDIER, 1935). L'animal anoxique est en état d'acidose par acides fixes.

L'étude de l'activité enzymatique des homogénéisats de muqueuse intestinale sous l'influence de l'acidification par l'acide chlorhydrique ou par l'acide-l-lactique jusqu'au pH atteint dans l'acidose anoxique montre un ralentissement de l'estérification du glucose et de l'hydrolyse du glucose-6-phosphate. L'effet retardateur du manque d'oxygène sur le transit actif des sucres privilégiés est donc le résultat de l'augmentation de la concentration en ions hydrogène dans le milieu intérieur et dans les cellules. Il n'est d'ailleurs pas exclu de penser que si l'anoxie ralentit l'absorption intestinale des osés en freinant l'action des enzymes intervenant dans le transfert actif, le ralentissement des transformations réversibles de l'A.T.P. en A.D.P. peut jouer un certain rôle. Le processus normal de phospho-

rylation -- déphosphorylation, régi par l'activité de l'hexokinase et de la phosphatase alcaline, nécessite une resynthèse continuelle de l'A.T.P. Cette resynthèse est assurée par des oxydo-réductions couplées avec la phosphorylation de l'A.D.P. Cette phosphorylation est contrôlée par un enzyme spécifique, l'A.T.P.-ase. Il serait donc possible que le manque d'oxygène ralentisse les réactions de phosphorylation et d'oxydo-réductions couplées qui assurent la resynthèse de l'A.T.P. Des travaux en cours de CORDIER et CHANEL (1958) ne permettent pas de faire une place importante à ce mécanisme dans le ralentissement du transit des hexoses au cours de l'anoxie.

Le problème de l'influence de la tension de l'anhydride carbonique dans le milieu intérieur pose un problème de physiologie cellulaire différent. En effet, les recherches de CORDIER, MAGNE et MAYER (1927, 1930) et de CORDIER (1934 b, 1935) montrent que l'augmentation de la tension de l'anhydride carbonique a un effet tout différent de celui de l'anoxie. Le séjour dans une atmosphère riche en CO_2 et normale en oxygène ralentit le métabolisme cellulaire sans accumulation d'acides fixes et sans création d'une dette d'oxygène. En fait, les dédoublements anaérobies et les oxydations aérobies sont diminués simultanément. L'acidose créée est une acidose gazeuse, due à l'augmentation de la teneur du milieu intérieur et des cellules en acide carbonique.

CORDIER et CHANEL (1950 c) ont étudié l'influence de cette acidose gazeuse sur la vitesse de l'absorption intestinale des solutions isotoniques de glucose chez le Rat, la teneur en oxygène du milieu extérieur restant normale. Ces auteurs ont constaté que l'inhalation d'atmosphère renfermant moins de 30 p. 100 d'anhydride carbonique ne modifie pas la vitesse normale de l'absorption intestinale du glucose. Pour les tensions d'anhydride carbonique supérieures à 30 p. 100, l'absorption est très nettement diminuée. Lorsque le pourcentage d'anhydride carbonique atteint 40 p. 100 dans l'air inspiré, la quantité de glucose absorbée n'est plus que de 35 p. 100 au lieu de 95 p. 100 chez l'animal normal. Cependant, l'autopsie des animaux montre que si les poumons restent normaux tant que le Rat ne séjourne pas dans une atmosphère titrant plus de 25 p. 100 de CO_2 , il n'en est plus de même pour des tensions plus élevées. Entre 25 et 30 p. 100 de CO_2 il apparaît de l'œdème pulmonaire, œdème accompagné de congestion pour des concentrations de 35 à 40 p. 100.

Dans ce dernier cas, l'intestin est également congestionné. Il s'ensuit que les lésions anatomiques existant au niveau de l'intestin et des poumons sont susceptibles de

modifier directement la perméabilité de la muqueuse intestinale et indirectement, par l'hypoxie qu'elles entraînent, le transit actif du glucose.

Comme les Batraciens semblent présenter une plus grande résistance que les Mammifères à l'intoxication carbonique (voir DONTCHEFF et KAYSER, 1936 a, 1936 b et GIAJA et MARKOVIC, 1953), nous avons repris l'étude de l'influence de la tension d'anhydride carbonique dans le milieu extérieur sur la vitesse de l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille.

Deux problèmes se posent :

1° Est-ce que l'augmentation de la tension de l'anhydride carbonique dans le milieu extérieur modifie le transit intestinal du glucose chez la Grenouille ?

2° Si le transit est diminué, quelle est la sensibilité de la Grenouille au CO_2 en comparaison de celle constatée chez le Mammifère ?

Nous avons effectué deux types d'expériences. Dans une première série de travaux, les grenouilles ont été placées dans des récipients traversés par un courant gazeux renfermant 21 p. 100 d'oxygène et des concentrations différentes d'anhydride carbonique.

Mais, étant donné l'importance de l'effet Bohr sur le sang de Grenouille (WOLVEKAMP et LODEWIJKS, 1934 ; RIGGS, 1951), nous avons éliminé la possibilité d'un effet hypoxique surajouté à l'acidose gazeuse. Dans une seconde série d'expériences, nous avons placé des grenouilles dans des récipients traversés par des mélanges gazeux constitués par de l'oxygène pur et de l'anhydride carbonique à différentes concentrations.

I) Techniques utilisées

Les animaux sont placés pendant deux heures dans des récipients contenant quelques centimètres cubes d'eau, maintenus à la température de 20° C et traversés par un courant gazeux de composition déterminée. Au bout de ce temps d'hypercarbie, on introduit dans l'intestin ligaturé à ses deux extrémités 0,75 cm³ d'une solution de glucose à 4 p. 100, portée à la température de l'enceinte. Les grenouilles sont rapidement remises dans leurs récipients et l'hypercarbie est poursuivie pendant huit heures consécutives. A ce moment, les grenouilles sont décapitées et la quantité de sucre restant dans l'intestin est dosée par la méthode de BAUDOUIN et LEWIN (1927).

Dans la première série d'expériences, dix mélanges gazeux ont été employés. La concentration d'oxygène étant toujours de 21 p. 100, les concentrations suivantes d'anhydride carbonique ont été mises en jeu : 0 p. 100, 4 p. 100, 8 p. 100, 12 p. 100, 16 p. 100, 20 p. 100, 22 p. 100, 24 p. 100, 26 p. 100, 30 p. 100. Au total, dans cette série, 96 animaux ont été utilisés.

Dans la deuxième série d'expériences, sept mélanges gazeux ont été employés. Les concentrations suivantes d'anhydride carbonique ont été mises en jeu, cette fois dans l'oxygène pur : 0 p. 100, 5 p. 100, 8 p. 100, 10 p. 100, 20 p. 100, 25 p. 100, 30 p. 100. Au total, 48 animaux ont été utilisés dans cette série. Les expériences de cette seconde série n'ayant pas été faites à la même saison que celles de la première série, nous avons étudié à nouveau l'absorption chez 17 grenouilles respirant de l'air atmosphérique. WESTENBRINK et GRATAMA (1937) ont attiré l'attention sur le fait que l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille varie avec les saisons.

Les dosages d'oxygène et de gaz carbonique ont été faits le plus tôt possible après le prélèvement, pour éviter la sédimentation des gaz. Nous avons utilisé l'eudiomètre de HALDANE (1918) lorsque la somme de l'oxygène et du gaz carbonique ne dépasse pas 30 p. 100 du mélange. Pour les fortes concentrations d'anhydride carbonique, nous avons utilisé l'appareil de VAN SLYKE et SENDROY (1932).

II) Résultats

1. — *Anhydride carbonique dans 21 p. 100 d'oxygène.*

Les résultats des expériences sont rassemblés dans le tableau 7 et la figure 4.

Ces résultats permettent d'établir que :

- 1° La vitesse de l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille diminue à mesure que la teneur en anhydride carbonique du milieu extérieur augmente.
- 2° Une tension d'anhydride carbonique de 8 p. 100 a déjà un effet retardateur net.
- 3° Cet effet augmente avec la tension d'anhydride carbonique jusqu'à une valeur de 16 p. 100 de CO_2 . A cette tension partielle, la quantité de glucose absorbée passe de 35 à 18 p. 100. Cette diminution est statistiquement significative ; la composition des séries I et V du tableau 7 montre que $t = 3,84$ pour une valeur de λ de 2,05.

- 4° Entre 16 p. 100 et 30 p. 100 de gaz carbonique, l'absorption intestinale qui est tombée à 50 p. 100 environ de la valeur normale, demeure sensiblement constante.

TABLEAU 7.

*INFLUENCE DE LA TENSION DE L'ANHYDRIDE CARBONIQUE
DANS UNE ATMOSPHERE RENFERMANT 21 p. 100 D'OXYGÈNE
SUR LA VITESSE DE L'ABSORPTION INTESTINALE
DU GLUCOSE*

Série N°	Nombre d'animaux	CO ₂ p. 100	Glucose absorbé (p. 100)	Ecart type
I	20	0	35	11
II	9	4	34	6
III	11	8	28	10
IV	7	12	26	9
V	9	16	18	8
VI	8	20	19	11
VII	8	22	19	7
VIII	8	24	21	7
IX	8	26	15	6
X	8	30	16	9

La présence d'anhydride carbonique dans le milieu extérieur a donc une action frénatrice remarquable sur l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille. Cette action se manifeste même pour des concentrations en anhydride carbonique n'ayant pas d'effet narcotique marqué. Dans nos expériences effectuées à 20° C, l'effet narcotique du CO₂ commence à se manifester après 6 heures de séjour environ dans les mélanges gazeux renfermant 20 p. 100 de CO₂. Mais l'absorption intestinale a déjà atteint sa valeur minimum pour une tension de 16 p. 100. A cette tension, les grenouilles ne manifestent en général qu'une légère excitation après une demi-heure d'hypercarbie, puis demeurent très calmes. Nous n'avons pas étudié l'action de concentrations d'anhydride carbonique supérieures à 30 p. 100, les grenouilles, pour la plupart, ne peuvent pas survivre dix heures dans ces mélanges à 20° C.

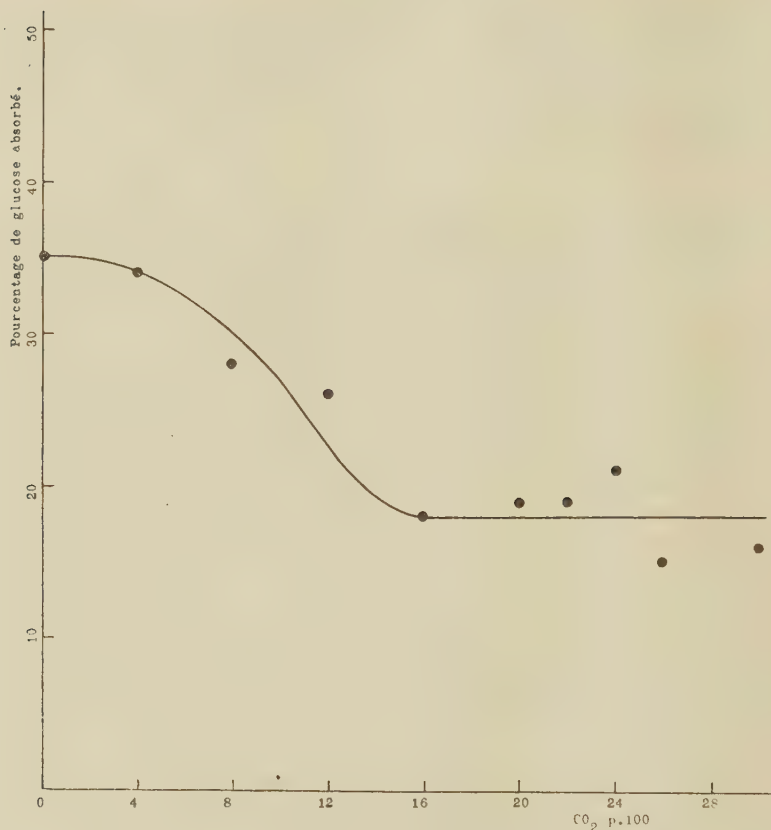


FIGURE 4. Vitesse de l'absorption intestinale du glucose en fonction de la teneur en anhydride carbonique dans des mélanges gazeux contenant 21 p. 100 d'oxygène.

2. — Anhydride carbonique dans l'oxygène pur.

Une série d'expériences préliminaires a tout d'abord été effectuée en vue d'étudier l'influence possible d'un long séjour dans l'oxygène pur sur l'absorption intestinale du glucose. CORDIER et CHANEL (1950 a) ont constaté, chez le Rat, l'innocuité d'un séjour dans l'oxygène pur, à la pression atmosphérique, durant 10 heures.

Nous avons repris ces expériences chez des grenouilles que nous avons fait séjourner durant 10 heures également dans l'oxygène pur à la température de 20° C.

Les tableaux 8 et 9 rendent compte des résultats obtenus chez les grenouilles témoins et les grenouilles hyperoxiques. La comparaison de ces tableaux montre que le séjour

TABLEAU 8.

ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE
CHEZ LA GRENOUILLE NORMALE. $O_2 = 21$ p. 100

Animal		Glucose absorbé en 8 heures	
N°	Poids (g)	mg	p. 100
768	51	11,8	37,6
780	31	14	44,5
781	38	16,3	51,9
797	32	22,2	72
798	21	8,4	27,3
811	68	15,5	50,3
812	28	6,8	22,1
816	35	18,4	55,4
822	65	12,7	39
823	26	11,6	35,6
833	41	8,8	27
834	24	12,7	39
838	38	14,9	48,4
839	26	8,7	28,2
860	42	13,1	41
861	36	10,2	31,8
868	42	17,6	55
Moyenne	38	13	42
Ecart type			13

TABLEAU 9.

ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE
CHEZ LA GRENOUILLE HYPEROXIQUE. $O_2 = 100$ p. 100

Animal		Glucose absorbé en 8 heures	
N°	Poids (g)	mg	p. 100
813	38	13,1	42,5
814	43	10,2	33,1
815	38	10,7	34,8
817	33	13,7	42
818	32	19,5	59,8
819	62	16,2	49,6
821	33	16,7	51,2
824	42	10,6	32,5
825	39	15,9	48,8
826	61	21,3	65,3
827	31	15,5	47,5
828	25	12,8	39,2
Moyenne	40	15	45
Ecart type			10

TABLEAU 10.
INFLUENCE DE L'ANHYDRIDE CARBONIQUE
DANS L'OXYGÈNE PUR
SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE
CHEZ LA GRENOUILLE

Série	Nombre d'animaux	O ₂ p. 100	CO ₂ p. 100	Glucose absorbé (p. 100)	Ecart type
I	12	100	0	45	10
II	7	95	5	43	12
III	7	92	8	34	13
IV	5	90	10	21	4
V	7	80	20	24	8
VI	5	75	25	17	6
VII	5	70	30	13	5

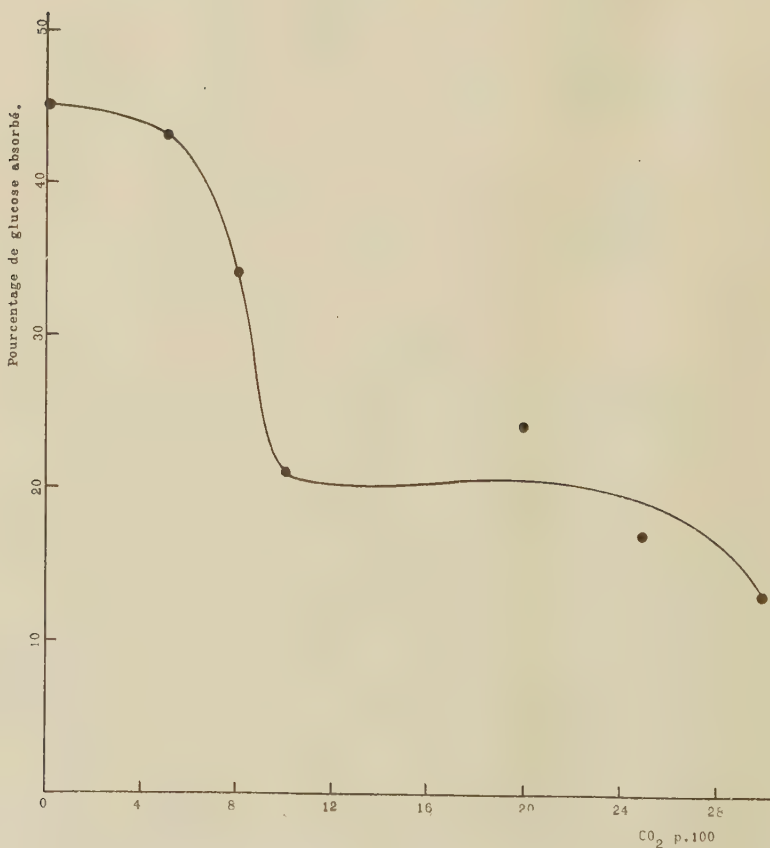


FIGURE 5. Vitesse de l'absorption intestinale du glucose pour différentes concentrations en anhydride carbonique dans l'oxygène pur.

en abscisses: taux d'anhydride carbonique dans le mélange gazeux
en ordonnées: pourcentage de glucose absorbé. /

dans l'oxygène pur n'a pas d'influence sur l'absorption intestinale du glucose. La faible différence trouvée entre les valeurs moyennes d'absorption n'a pas de signification statistique ($t = 1,13$; $\lambda = 2,05$). Ces résultats nous ont permis d'aborder l'étude de l'influence de diverses tensions d'anhydride carbonique dans l'oxygène pur.

Les résultats des expériences sont rapportés dans le tableau 10 et la figure 5.

Ces résultats sont, dans l'ensemble, comparables à ceux obtenus lorsque la concentration de l'oxygène dans le mélange gazeux est de 21 p. 100. Un léger abaissement du transit du glucose se produit déjà pour une tension de CO_2 relativement faible (5 p. 100). Le ralentissement de l'absorption du glucose augmente ensuite avec la tension de l'anhydride carbonique. Fort diminuée pour une concentration de 10 p. 100 de CO_2 , l'absorption intestinale subit encore une chute pour les fortes tensions de CO_2 .

III) Discussion des résultats

Ces deux types d'expériences permettent de conclure que la tension de l'anhydride carbonique dans le milieu extérieur a une influence très importante sur le transit intestinal du glucose, chez la Grenouille. L'action frénatrice est beaucoup plus marquée que chez le Rat. Chez cet animal, il faut atteindre une concentration narcotique, voisine de 30 p. 100 pour ralentir l'absorption du glucose. Chez la Grenouille, une concentration de 8 p. 100 a déjà un effet modérateur très marqué. Or, chez la Grenouille, à la température de 20°C , l'effet narcotique du CO_2 ne commence à se manifester que pour des concentrations de CO_2 voisines de 20 p. 100. Le ralentissement de l'absorption intestinale ne dépend donc pas de l'état de narcose. Il est intéressant de signaler, par ailleurs, que la concentration narcotique de l'anhydride carbonique est identique dans les mélanges gazeux renfermant soit 21 p. 100, soit de l'oxygène pur.

Quant au mécanisme d'action de l'acidose gazeuse sur l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille, à défaut d'études sur les enzymes des homogénéisats de la muqueuse intestinale chez cet animal, on peut penser à une action inhibitrice spécifique de l'acide carbonique sur l'hexokinase et la phosphatase alcaline, comme CORDIER et CHANEL (1955 a, 1955 b) et CHANEL (1955, 1956) l'ont mis en évidence chez le Rat.

D. — MODIFICATIONS DE L'ABSORPTION INTESTINALE
DU GLUCOSE CHEZ LES GRENOUILLES
PLACEES DANS DES MILIEUX PAUVRES EN OXYGENE
ET RICHES EN ANHYDRIDE CARBONIQUE

Dans les deux chapitres précédents, nous avons étudié les troubles de l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille soumise soit à l'hypoxie, soit à l'hypercarbie.

Nous avons montré que l'hypoxie ne ralentit pas la vitesse de l'absorption intestinale de la Grenouille vivant à 20° C, tant que la concentration d'oxygène dans le milieu extérieur reste supérieure à 6 p. 100. Au-dessous de 6 p. 100 l'absorption du glucose diminue rapidement et atteint une valeur faible lorsque le taux d'oxygène devient voisin de 3. p. 100.

Lorsqu'on augmente la tension de l'anhydride carbonique dans le milieu extérieur, la vitesse de l'absorption intestinale est ralentie. Le seuil d'action du CO₂ est voisin de 5 p. 100. L'absorption est diminuée de 50 p. 100 environ pour des concentrations de 12 à 15 p. 100 de CO₂. L'effet narcotique du CO₂ commence à se manifester pour une teneur de 20 p. 100, mais l'action retardatrice sur l'absorption n'est pas sensiblement augmentée pour des tensions plus fortes. Les grenouilles ne peuvent supporter pendant 10 heures des concentrations de CO₂ supérieures à 30 p. 100 (expériences à 20° C). Mais avec cette dernière concentration, l'action frénatrice du CO₂ sur l'absorption n'est pas supérieure à celle exercée par une tension de 15 p. 100. Ces expériences d'hypoxie et d'hypercarbie montrent que les mélanges gazeux utilisés ne permettent pas de faire tomber le taux de l'absorption du glucose au-dessous de 50 p. 100 environ du taux d'absorption normal.

Ces résultats nous ont conduite à étudier, chez la Grenouille, l'influence de mélanges gazeux pauvres en oxygène et riches en anhydride carbonique sur le transit intestinal du glucose. Les recherches de CORDIER et de ses Collaborateurs ont montré, en effet, que le manque d'oxygène « potentialise » l'action de l'acide carbonique. C'est en 1934 (b) que CORDIER a mis ce phénomène en évidence dans ses recherches sur l'hyperglycémie asphyxique. Il a constaté que le manque d'oxygène augmente nettement l'action hyperglycémiant de l'acide carbonique. CORDIER et CHANEL (1950 c) ont montré que le manque d'oxygène renforce l'effet retardateur de l'acide carbonique sur l'absorption intestinale du glucose chez le Rat. CORDIER

et PIÉRY (1955) ont observé que, chez le Rat, l'hypercarbie produit de l'hyperphosphatémie. Le manque d'oxygène renforce également le pouvoir que possède l'acide carbonique d'augmenter la phosphatémie. Nous avons donc repris l'étude de cette question chez la Grenouille en vue de savoir si l'association de l'hypoxie et de l'hypercarbie est capable d'augmenter le ralentissement intestinal du glucose constaté au cours de l'hypercarbie.

I) Techniques utilisées

Le dispositif expérimental est identique à celui que nous avons décrit dans les chapitres précédents. La technique d'absorption intestinale n'a pas subi de modification.

Les mélanges asphyxiques mis en œuvre renferment tous 5 p. 100 d'oxygène. C'est la tension qui produit un phénomène de ralentissement du transit du glucose au cours des expériences d'anoxie. Les quatre mélanges gazeux renferment 0, 5, 10 et 16 p. 100 d'anhydride carbonique.

9 grenouilles ont été placées dans le premier mélange (5 p. 100 O₂ et 0 p. 100 CO₂) ; 8 grenouilles ont été placées dans le second mélange (5 p. 100 O₂ et 5 p. 100 CO₂) ; 7 grenouilles ont été placées dans le troisième mélange (5 p. 100 O₂ et 10 p. 100 CO₂) ; 9 grenouilles ont été placées dans le quatrième mélange (3 p. 100 O₂ et 16 p. 100 CO₂). Les dosages de l'oxygène et de l'acide carbonique ont été effectués avec l'eudiomètre de HALDANE.

II) Résultats

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 11 et la figure 6.

Un fait expérimental important se dégage, tout d'abord, de ces expériences. En présence d'une tension d'oxygène de 5 p. 100 compatible avec une survie très prolongée, l'anhydride carbonique a une toxicité beaucoup plus marquée que dans l'air atmosphérique. Dans l'air atmosphérique, l'effet narcotique du CO₂ commence à se manifester pour une teneur de 20 p. 100. Le mélange gazeux composé de 5 p. 100 d'oxygène et de 10 p. 100 d'anhydride carbonique a une action narcotique prononcée. Les grenouilles peuvent supporter pendant 10 heures une concentration de 30 p. 100 d'anhydride carbonique dans l'air. Dans les expériences d'une durée de 8 heures, 25 p. 100 des grenouilles succombent dans le mélange gazeux composé de 5 p. 100 d'oxygène et de 15 p. 100 d'anhydride carbonique. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle nous n'avons pu

TABLEAU 11.
INFLUENCE DE LA TENSION DE L'ANHYDRIDE CARBONIQUE
DANS DES MÉLANGES GAZEUX PAUVRES EN OXYGÈNE
SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE
CHEZ LA GRENOUILLE

Série N°	Nombre d'animaux	O ₂ p. 100	CO ₂ p. 100	Glucose absorbé (p. 100)	Ecart type
I	9	5	0	24	8
II	8	5	5	23	9
III	7	5	10	18	8
IV	9	5	16	19	12

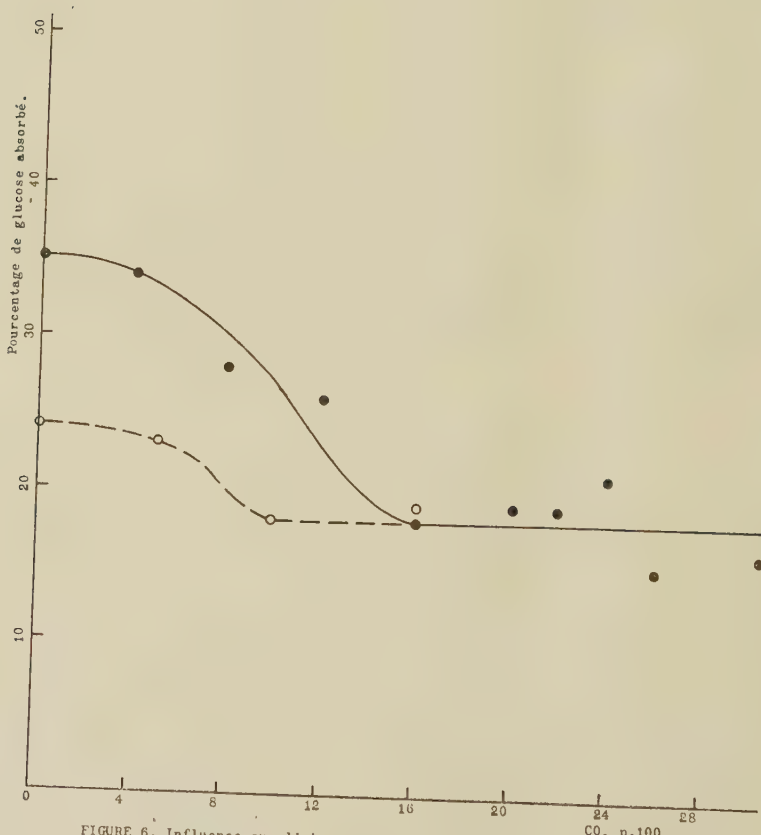


FIGURE 6. Influence sur l'absorption intestinale du glucose de la tension d'anhydride carbonique dans des mélanges gazeux contenant soit 21 p.100 d'oxygène, soit 5 p.100 d'oxygène.

Courbe supérieure ● : mélanges gazeux renfermant 21 p.100 d'oxygène.
Courbe inférieure ○ : mélanges gazeux renfermant 5 p.100 d'oxygène.

effectuer d'expériences de cette durée avec une teneur en CO_2 supérieure à 15 p. 100.

En ce qui concerne le transit du glucose, on peut faire les constatations suivantes :

1° Alors qu'une teneur de 5 p. 100 de CO_2 dans l'air (courbe supérieure) ralentit légèrement l'absorption intestinale du glucose, cette tension n'a pas d'effet supplémentaire chez la Grenouille anoxique.

2° Chez la Grenouille anoxique, la vitesse de l'absorption intestinale diminue pour les tensions d'anhydride carbonique supérieures à 5 p. 100. Mais la tension léthale de CO_2 (tension ≥ 15 p. 100) ne permet pas de diminuer l'absorption intestinale au-dessous du niveau atteint au cours d'hypercarbies ou d'anoxies beaucoup plus sévères. Ce minimum d'absorption du glucose est un peu inférieur à la moitié de la valeur normale de l'absorption du glucose.

III) Discussion des résultats

Les résultats de nos expériences ne permettent pas de mettre en évidence une action « potentialisatrice » du manque d'oxygène sur l'action retardatrice de l'acide carbonique dans le transit intestinal du glucose chez la Grenouille. En fait, les conditions expérimentales dans lesquelles nous opérons ne sont pas très favorables à cette manifestation biologique. Il est très remarquable, en effet, de constater que toutes nos expériences d'anoxie, d'hypercarbie et d'asphyxie ne permettent pas de diminuer la valeur de l'absorption intestinale du glucose au-dessous d'un taux légèrement inférieur à la moitié de la valeur de l'absorption normale. Le nombre de molécules absorbées dans ces conditions est sensiblement égal au nombre de molécules de xylose absorbées par les grenouilles respirant de l'air atmosphérique (CORDIER et WORBE, 1954, 1955). On est donc en droit de penser que l'anoxie, l'hypercarbie et l'asphyxie suppriment chez la Grenouille, le transit actif du glucose et laissent subsister la perméabilité passive qui représente 50 p. 100 environ du transport normal des molécules. Or, dans nos expériences d'asphyxie, comme nous partons d'un taux d'absorption de 24 p. 100 dans un mélange gazeux renfermant 5 p. 100 d'oxygène et 0 p. 100 d'anhydride carbonique pour aboutir à un taux d'absorption par perméabilité passive de 18 p. 100 dans un mélange gazeux renfermant 5 p. 100 d'oxygène et 16 p. 100 de CO_2 , la mise en évidence d'une potentialisation du manque d'oxygène sur l'action de l'acide carbonique se révèle impossible.

IV) Conclusions

Nous avons étudié dans ce chapitre les modifications de l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille sous l'influence de mélanges gazeux pauvres en oxygène et enrichis en anhydride carbonique.

En présence d'une tension d'oxygène de 5 p. 100, tension compatible avec une survie très prolongée chez la Grenouille, l'anhydride carbonique a un effet narcotique et une toxicité beaucoup plus marquée que dans l'air atmosphérique. Les expériences exposées dans ce chapitre montrent que toutes les modifications des tensions gazeuses étudiées (anoxie, hypercarbie, asphyxie) ne permettent pas de diminuer l'absorption intestinale du glucose au-dessous d'un taux légèrement inférieur à la moitié de la valeur normale. Quel que soit le mode d'agression employé, il subsiste toujours une perméabilité passive pour le glucose qui représente 50 p. 100 environ du transport normal des molécules.

CHAPITRE IV

Influence de la concentration en ions H^+ du contenu intestinal sur l'absorption du glucose

POSITION DU PROBLEME

Les expériences rapportées dans les chapitres précédents montrent que l'anoxie, l'hypercarbie et l'asphyxie produisent un ralentissement de l'absorption intestinale du glucose. Les modifications des conditions physico-chimiques tissulaires et surtout l'état d'acidose diminuent l'activité des enzymes intervenant dans l'estérification du glucose (hexokinase) et dans l'hydrolyse du glucose-6-phosphate (phosphatase alcaline). Ces résultats nous ont conduite à rechercher quelle pouvait être l'influence des variations de la concentration en ions hydrogène du contenu intestinal sur l'absorption du glucose. Les conditions expérimentales ainsi réalisées sont évidemment fort différentes de celles que l'on observe dans l'acidose métabolique ou l'acidose gazeuse. Dans la lumière de l'intestin, les variations physiologiques du pH peuvent être assez importantes, si l'on se rapporte aux données classiques concernant les Mammifères (VON BUDDENBROCK, 1956). Chez la Grenouille, toutefois, ces modifications sont mal connues.

L'influence de la concentration en ions hydrogène d'une solution de glucose introduite dans l'intestin sur la vitesse de l'absorption intestinale de ce sucre a été étudiée chez le Rat par LASZT (1935) et par PONZ et LARRALDE (1950 a, 1950 b, 1951). Utilisant des tampons très divers, ces auteurs ont montré que le maximum d'absorption est obtenu avec des solutions ayant un pH voisin de 7,0. Au-dessous de cette valeur, la vitesse de l'absorption diminue régulièrement jusqu'à $pH = 2,30$; au-dessus de cette

valeur, elle diminue jusqu'à $\text{pH} = 10.0$ (PONZ et LARRALDE). Cette valeur de $\text{pH} = 7.0$ pour laquelle l'absorption du glucose passe par un maximum correspond à la valeur moyenne du pH que l'on trouve dans le duodénum du Rat (6,5 - 7,2 selon DIENST et DÖRING, 1935). Au cours de leurs recherches, PONZ et LARRALDE (1950, 1951) ont mis en évidence un autre phénomène fort important. La muqueuse intestinale du Rat possède un pouvoir tampon marqué. Ces auteurs ont montré, en effet, que 60 minutes après l'introduction dans la lumière de l'intestin d'une solution dont le pH est nettement différent de $\text{pH} = 7.0$, le contenu intestinal est redevenu voisin de la neutralité. Ils n'hésitent pas à conclure de ces expériences que : « The intestine thus tends to maintain a neutral pH , in which condition the selective absorption of sugars is greatest ». Les problèmes qui se posent chez la Grenouille sont donc les suivants :

- 1° Quelle est la valeur du pH dans la lumière de l'intestin normal ?
- 2° Est-ce que la vitesse de l'absorption intestinale varie avec le pH de la solution de glucose ?
- 3° Est-ce que la vitesse maxima d'absorption correspond au pH physiologique du contenu intestinal ?
- 4° Est-ce que l'intestin de la Grenouille possède un pouvoir tampon aussi marqué que l'intestin du Rat ?

I) Techniques

La méthode d'introduction du sucre dans l'intestin est celle que nous avons décrite. Mais, pour supprimer l'influence du suc pancréatique et de la bile sur le pH du milieu intestinal, la ligature proximale a été placée au-dessous du canal cholédoque, qui sert aussi de canal excréteur au pancréas, au lieu d'être placée au niveau du pylore.

Nous avons mis les animaux dans des conditions de milieu qui favorisent au maximum l'absorption du glucose, de façon à ce que les expériences soient de courte durée, et qu'ainsi le liquide contenu dans l'intestin subisse le moins longtemps possible l'action alcalinisante de la muqueuse intestinale. Nous avons choisi 29°C comme température extérieure. Les grenouilles séjournent à cette température pendant deux heures avant d'être opérées. Le liquide introduit dans l'intestin est porté au préalable à 29°C , puis les animaux sont remis dans l'étuve réglée à 20°C pendant trois heures, durée choisie pour mesurer

la vitesse de l'absorption intestinale. Les solutions introduites dans l'intestin sont préparées à la concentration de 0,42 molécules par litre. Nous avons montré, en effet, que la vitesse de l'absorption intestinale est proportionnelle à la concentration du glucose, jusqu'à la concentration de 0,66 molécules par litre (CORDIER, MAURICE et WORBE, 1957 a).

Pour obtenir des milieux de pH différents, nous avons utilisé les solutions tampons de SÖRENSEN (1909), préparées comme l'indique JÖRGENSEN (1950). La composition de chacune des solutions utilisées, est indiquée dans le tableau 12. Dans ce tableau figure aussi l'abaissement du point de congélation de chacune des solutions. Nous n'avons pas utilisé de solution tamponnée au borate, car l'ion borate inhibe complètement la phosphatase alcaline de la muqueuse intestinale (ZITTLE et della MONICA, 1950).

A la fin de la période d'absorption, les animaux sont décapités et saignés. L'intestin est prélevé et pesé. Le liquide contenu dans l'intestin est recueilli dans un verre de montre, son pH est mesuré rapidement par la méthode électrométrique. Le liquide et les eaux de rinçage de l'intestin sont recueillis dans un bécher, pour permettre le dosage du glucose restant dans l'intestin, suivant la technique décrite dans le chapitre I. L'intestin est alors incisé longitudinalement, séché sur papier filtre et pesé. Nous pouvons déduire de la valeur de ces deux pesées le poids total de liquide que contenait l'intestin, et déterminer la concentration du glucose dans ce liquide à la fin de l'expérience.

II) Résultats

1° Valeur normale du pH du milieu intestinal.

Si l'on introduit dans l'anse intestinale une solution de glucose à 7,5 p. 100, non tamponnée, on constate après trois heures, que le pH des solutions est voisin de 8,3. Les valeurs respectives obtenues chez cinq animaux sont : 8,4 ; 8,4 ; 8,2 ; 8,2 ; 8,2. Le milieu intestinal de la Grenouille, dans les conditions expérimentales que nous avons décrites, est donc nettement plus alcalin que celui du Rat (pH = 6,5 — 7,5 d'après PONZ et LARRALDE, 1950). Remarquons cependant, que si l'on introduit dans l'intestin de la Grenouille, un centimètre cube d'une solution de glucose, sans placer de ligature proximale, le liquide recueilli après deux heures, est voisin de la neutralité (pH = 6,5 — 7,0).

TABLEAU 12.
COMPOSITION DES SOLUTIONS UTILISÉES

pH	Composition des solutions	Δ
	Glucose 7,5 g p. 100	-0,98°
1,7	Glucose 1,5 g HCl 0,2 N 10 ml H ₂ O q.s.p. 20 ml	
2,2	Glucose 1,5 g Citrate disodique 0,2 M 3 ml HCl 0,2 N 7 ml H ₂ O q.s.p. 20 ml	-1,3°
3,9	Glucose 1,5 g Citrate disodique 0,2 M 5 ml HCl 0,2 N 5 ml H ₂ O q.s.p. 20 ml	-1,3°
5,75	Glucose 1,5 g Citrate disodique 0,2 M 7 ml NaOH 0,2 N 3 ml H ₂ O q.s.p. 20 ml	-1,4°
5,9	Glucose 1,5 g Citrate disodique 0,2 M 6 ml NaOH 0,2 N 4 ml H ₂ O q.s.p. 20 ml	-1,2°
7,1	Glucose 1,5 g Phosphate monopotassique 0,13 M 4 ml Phosphate disodique 0,13 M 6 ml H ₂ O q.s.p. 20 ml	
8,0	Glucose 1,5 g Phosphate monopotassique 0,13 M 0,5 ml Phosphate disodique 0,13 M 9,5 ml H ₂ O q.s.p. 20 ml	-1,1°
9,7	Glucose 1,5 g Glycine 0,2N + NaCl 7 ml NaOH 0,2 N 3 ml H ₂ O q.s.p. 20 ml	-1,4°
11,5	Glucose 1,5 g Citrate disodique 0,2 M 4,5 ml NaOH 0,2 N 5,5 ml H ₂ O q.s.p. 20 ml	
12,5	Glucose 1,5 g NaOH 0,2 N 10 ml H ₂ O q.s.p. 20 ml	-1°

2° Modifications de la vitesse du transit du glucose en fonction de la concentration en ions H⁺ de la solution.

Le tableau 13 rapporte les valeurs de l'absorption intestinale du glucose chez 58 grenouilles, en fonction du pH de la solution introduite dans l'intestin. On peut constater qu'avec les solutions très acides (pH = 1,7 et 2,2), la vitesse de l'absorption est très élevée. A partir de pH = 3,87, la rapidité du transit diminue presque de

moitié, puis l'absorption continue à décroître lentement et régulièrement jusqu'à $\text{pH} = 9,7$. Si l'alcalinité de la solution est encore augmentée ($\text{pH} = 11,5$ et $12,5$), la vitesse de l'absorption s'accélère considérablement et devient voisine des valeurs atteintes avec les solutions très acides.

3° *pH optimum.*

Contrairement aux observations de PONZ et LARRALDE, chez le Rat, les solutions très acides et très alcalines accélèrent le transit du glucose chez la Grenouille et on ne trouve pas chez cet animal, de pH optimum pour l'absorption. En particulier, on ne constate pas d'augmentation de l'absorption à $\text{pH} = 8,02$, valeur voisine de la valeur normale du pH du milieu intestinal ($\text{pH} = 8,3$).

4° *Pouvoir tampon de l'intestin de la Grenouille.*

En présence de ces résultats, on pouvait se demander si l'intestin de la Grenouille possédait un pouvoir tampon. L'examen du tableau 13 montre que, quel que soit le pH de

TABLEAU 13.

VITESSE DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE
EN FONCTION DU pH DE LA SOLUTION INTRODUITE
DANS L'INTESTIN

Nombre d'animaux	Solution utilisée	pH de la solution introduite dans l'intestin	pH du liquide intestinal à la fin de l'expérience	p. 100 de glucose absorbé	Ecart type
6	HCl	1,7	7,9	80	17
5	Citrate - ac.citrique	2,2	8,2	81	10
6	"	3,9	7,1	46	15
6	"	5,75	8,4	46	10
6	Phosphate	5,9	7,8	42	20
6	"	7,1	7,6	40	10
6	"	8,0	7,9	37	11
5	NaOH-glycine	9,7	8,0	31	12
6	Citrate - ac.citrique	11,5	8,7	63	14
6	NaOH	12,5	8,2	71	21

la solution introduite dans l'intestin, on constate au bout de trois heures d'expériences, un retour vers le pH normal du milieu intestinal ($\text{pH} = 8,3$). L'intestin de la Grenouille possède donc un pouvoir tampon marqué. Pour pouvoir établir une comparaison avec l'intestin du mammifère, nous avons étudié la rapidité d'action du pouvoir tampon

de la muqueuse intestinale de la Grenouille. Dans ce but, nous avons introduit dans l'intestin de cinq grenouilles une solution de glucose acidifiée par de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 1,7 et, dans l'intestin de cinq autres animaux, une solution de glucose alcalinisée par de la soude jusqu'à pH 12,5. Les grenouilles ont été sacrifiées après 30, 60, 90, 120 et 150 minutes. Les résultats obtenus sont réunis dans les tableaux 14 et 15. L'examen de ces tableaux mon-

TABLEAU 14.

VITESSE DE L'ACTION TAMPON
DE LA MUQUEUSE INTESTINALE
SUR UNE SOLUTION DE GLUCOSE ACIDIFIÉE (pH = 1,7)

N°	Poids (g)	Durée de l'expérience (mn)	pH final	Glucose absorbé	
				mg	p. 100
1 650	75	30	4,9	15,8	28,3
1 665	42	60	7,7	35,5	63,4
1 654	35	90	4,9	29,2	52,0
1 655	35	120	7,9	45,5	81,2
1 662	59	150	8,1	40,1	71,4

TABLEAU 15.

VITESSE DE L'ACTION TAMPON
DE LA MUQUEUSE INTESTINALE
SUR UNE SOLUTION DE GLUCOSE ALCALINISÉE (pH = 12,5)

N°	Poids (g)	Durée de l'expérience (mn)	pH final	Glucose absorbé	
				mg	p. 100
1 656	54	30	9,0	19,3	34,1
1 657	65	60	8,6	33,8	59,8
1 658	44	90	8,3	35,5	42,8
1 659	57	120	8,1	43,3	74,9
1 660	49	150	8,1	49,4	87,5

tre que l'ajustement du pH est un phénomène rapide. Avec les solutions acides, le pH passe de pH = 1,7 à pH = 5 en 30 minutes. Après 120 minutes, le pH du milieu intestinal est déjà voisin de 8,0. Avec les solutions alcalines, le pH passe de pH = 12,5 à pH = 9 en 30 minutes. En 90 minutes, le milieu intestinal a retrouvé un pH normal.

III) Discussion des résultats

En ce qui concerne l'influence du pH sur l'absorption intestinale du glucose, les auteurs qui ont étudié cette question chez le Rat (LASZT, PONZ et LARRALDE) n'ont pas observé d'accélération du transit sous l'influence des solutions acides ou alcalines. Cependant, PONZ et LARRALDE ont employé des solutions de glucose fortement acidifiées ($\text{pH} = 2,2$). Le pH de leurs solutions alcalines ($\text{pH} = 10,0$) était inférieur à celui des nôtres. L'observation que nous avons faite chez la Grenouille n'est pas une caractéristique de cette espèce. CORDIER et WORBE (1957) et CORDIER, MAURICE et WORBE (1957 b) ont montré que, chez la Rascasse (*Scorpaena porcus*) et chez la Tanche (*Tinca vulgaris*), les solutions fortement acides et fortement alcalines augmentent la vitesse du transit du glucose. Dans ces expériences les pH fortement acides étaient compris entre pH 1,4 et 2,0 et les pH fortement alcalins entre pH 10,0 et 13,1. Nous pensons que cette augmentation du passage du glucose dans le sang est une conséquence des lésions graves de l'intestin causées par la forte réaction acide ou alcaline des solutions. Macroscopiquement, tout l'épithélium intestinal est desquamé et le liquide contenu dans l'anse, au moment du prélèvement est trouble. Or, les expériences de AUCHINACHIE, MACLEOD et MAGEE (1930) effectuées, in vitro, sur la vitesse de passage du glucose au travers de l'intestin de Lapin, vivant ou mort, montrent que la vitesse de passage est beaucoup plus grande pour l'intestin mort. Ces observations viendraient donc soutenir notre hypothèse. On peut d'ailleurs constater, en examinant le tableau 13, que l'absorption intestinale est nettement plus élevée avec des solutions de pH = 1,7 et 2,2 (80 et 81 p. 100 d'absorption) qu'avec des solutions moins acides (46 p. 100 d'absorption pour des solutions de pH 3,87 et 5,75). Il est certain que les lésions intestinales sont d'autant plus graves que l'acidité de la solution est plus forte. Nos expériences sont en accord avec les observations de MOND (1924). Dans des essais effectués sur l'intestin isolé de Grenouille, cet auteur a montré que le cyanol traverse la barrière intestinale quand le pH de la solution devient inférieur à $\text{pH} = 3,7$.

Un point particulier mérite de retenir notre attention dans cette discussion. En dehors des valeurs extrêmes de pH, il ne semble pas y avoir chez la Grenouille de pH optimum pour l'absorption intestinale du glucose. En ce qui concerne le Rat, LASZT, de même que PONZ et LARRALDE, ont montré que le transit du glucose est maximum pour un pH voisin de 7,0. Chez la Rascasse, CORDIER et WORBE (1957) ont constaté que le pH optimum est voisin de 9,0.

Chez la Tanche, comme chez la Rascasse, il existe un pH optimum (8,4) qui est celui observé dans le contenu intestinal normal (CORDIER, MAURICE et WORBE, 1957 b).

Dans l'état actuel de nos connaissances en physiologie comparée de l'absorption intestinale chez les Poecilothermes, il est difficile de donner une explication à cette particularité de l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille.

On ignore, en particulier, quelles sont chez cet animal, les conditions optimum d'activité enzymatique de l'absorption, s'il existe dans la muqueuse intestinale des Batraciens un équipement diastasique comparable à celui que l'on a pu mettre en évidence chez les Mammifères. Une étude comparable à celle qui a été réalisée par CHANEL et par CORDIER et CHANEL chez le Rat, serait indispensable chez la Grenouille pour pouvoir interpréter nos résultats.

IV) Conclusions

Nous avons étudié dans ce chapitre l'influence du pH de la solution de glucose introduite dans l'intestin sur la vitesse de l'absorption intestinale chez la Grenouille.

Chez la Grenouille, le pH du milieu intestinal est voisin de 8,3. Lorsqu'on introduit dans l'intestin des solutions de glucose fortement acides ou alcalines, la vitesse de l'absorption est très élevée. Cette augmentation est la conséquence des lésions intestinales. En dehors de ces valeurs extrêmes de pH, on constate que l'absorption décroît lentement et régulièrement de pH = 3,9 à pH = 9,7.

Il ne semble donc pas y avoir, chez la Grenouille, de pH optimum pour l'absorption intestinale du glucose. Chez d'autres Poecilothermes, comme la Tanche et la Rascasse, il existe cependant un pH optimum qui est celui observé dans le milieu intestinal normal (pH = 8,4 environ). L'étude de l'équipement enzymatique de la muqueuse intestinale de la Grenouille, permettrait sans doute d'expliquer cette particularité.

La muqueuse intestinale de la Grenouille, comme celle du Rat, de la Tanche et de la Rascasse, possède un pouvoir tampon marqué.

CHAPITRE V

Influence de la concentration des solutions d'hexoses et de pentoses introduites dans l'intestin sur la vitesse de l'absorption

Nous avons étudié, dans les chapitres précédents, l'influence d'un certain nombre de facteurs sur la vitesse de l'absorption intestinale des oses. Après avoir mis en évidence l'action exercée par les modifications de température et les changements des tensions gazeuses dans le milieu extérieur, nous avons montré comment la concentration en ions H^+ du liquide intestinal peut agir sur l'absorption. Pour compléter ce travail, il importait d'étudier l'effet de la concentration des solutions sucrées injectées dans l'intestin sur le transit des sucres.

En 1935, VERZAR étudia chez le Rat l'influence de la concentration de diverses solutions de sucres sur la vitesse de leur absorption. En ce qui concerne le glucose et le galactose, cet animal absorbe la même quantité d'ose, quelle que soit la concentration de la solution introduite dans une anse intestinale. Au contraire, les quantités de fructose, de mannose, de sorbose et de xylose absorbées augmentent régulièrement avec le taux de la solution. VERZAR a conclu de ces expériences que le transit du glucose et du galactose à travers la muqueuse intestinale a lieu suivant un processus différent de celui qui régit l'absorption des autres sucres. Les transits du glucose et du galactose obéissent à un processus actif, tandis que les transits du fructose, du mannose, du sorbose et du xylose seraient régis par les seules lois de la diffusion. Ces résultats ont été confirmés chez l'homme par CUMMINS (1952).

Un certain nombre de résultats obtenus en utilisant la méthode de CORI (1925) (méthode qui consiste à introduire la solution sucrée dans l'estomac au moyen d'une sonde) ne cadrent pas avec les conclusions de VERZAR (CORI, 1925 — CORI, CORI et GOLTZ, 1929 — MACLEOD, MAGEE et PURVES, 1930 — TRIMBLE, CAREY et MADDOCK, 1933 — FENTON, 1945 — BIRCHALL, FENTON et PIERCE, 1946 — FENTON, DICKSON et COWGILL, 1952 — REYNELL et SPRAY, 1956). Mais nous devons reconnaître que la technique de CORI ne peut permettre d'étudier l'influence de la concentration sur l'absorption intestinale car les solutions concentrées sont diluées dans l'estomac avant de passer dans l'intestin, et l'évacuation gastrique est d'autant plus lente que la solution de glucose est plus concentrée (FENTON, 1945 — BIRCHALL, FENTON et PIERCE, 1946 — REYNELL et SPRAY, 1956).

Bien qu'introduisant directement les solutions sucrées dans l'intestin, de nombreux expérimentateurs n'ont pas admis le principe émis par VERZAR : indépendance de la quantité de glucose absorbée par rapport à la concentration de la solution. MATHIEU (1935), BARANY et SPERBER (1939-1943), LATHE (1943), HUIDOBRO, VALDES et DAVILA (1948), VIDAL-SIVILLA (1950 a — 1950 b — 1957) et FULLERTON et PARSONS (1956) ont constaté que l'absorption du glucose est d'autant plus rapide que la solution employée est plus concentrée. Les différences existant entre leurs résultats et ceux de VERZAR peuvent avoir plusieurs causes.

a) Tous ces travaux n'ont pas été effectués sur les mêmes animaux. Outre le Rat, le Lapin (BARANY et SPERBER) et le Chat (HUIDOBRO, VALDES et DAVILA) ont été utilisés.

b) Les différents auteurs ont employé des solutions de glucose très diversement concentrées. Ce qui est vrai à l'intérieur de limites de concentrations bien définies peut ne plus l'être dans de nouvelles limites. C'est ainsi, par exemple, que BARANY et SPERBER ont étudié l'influence de concentrations de glucose comprises entre 0 g et 10 g p. 1.000, tandis que VERZAR étudie l'influence de solutions de glucose contenant de 20 g à 130 g p. 1.000.

c) Enfin, les quantités de liquide introduites dans l'intestin des animaux, ainsi que la durée de l'absorption varient d'un auteur à l'autre. La concentration des solutions introduites dans l'intestin change considérablement au cours des expériences sous l'influence de l'absorption du glucose, d'une part, et des mouvements d'eau, d'autre part. On ne mesure donc pas l'influence d'une concentration déterminée de sucre sur l'absorption, mais la vitesse de l'absorption pendant un temps donné au cours duquel la

concentration a varié entre des limites bien définies et d'une manière qui n'est pas forcément constante. En particulier, il est très important de tenir compte dans ces expériences de la capacité d'absorption de l'intestin.

Malgré des résultats aussi contradictoires, ce phénomène a une grande importance biologique. Les travaux de VERZAR ont servi de base aux théories de l'absorption qui font intervenir des réactions enzymatiques. C'est pourquoi nous avons pensé que l'étude de ce problème devait être reprise sur un animal qui avait été peu utilisé dans des expériences de ce type. De plus, nous avons reproduit les expériences de VERZAR chez le Rat (CORDIER, WORBE et CHANEL, 1958) et chez la Tanche (CORDIER, MAURICE et WORBE, 1957 a). Les résultats obtenus chez ces animaux seront exposés au cours de ce chapitre et comparés avec les résultats obtenus chez la Grenouille.

C'est chez la Grenouille, en effet, que notre étude a été la plus approfondie. Nous avons étudié l'influence de la concentration sur l'absorption intestinale du glucose, puis sur l'absorption du galactose, du xylose et de l'arabinose. Nous avons, en outre, cherché à savoir comment agissait la concentration de la solution introduite dans l'intestin lorsque le transit du glucose est plus ou moins complètement inhibé, comme c'est le cas sous l'action du phlorizoside, ou sous l'action du froid.

Nous exposerons donc successivement les résultats obtenus chez la Grenouille en étudiant :

- 1° La vitesse de l'absorption intestinale du glucose en fonction de la concentration du glucose dans la solution introduite dans l'intestin.
- 2° La vitesse de l'absorption du galactose, du xylose et de l'arabinose en fonction de la concentration de ces différents oses dans la solution introduite dans l'intestin.
- 3° La vitesse de l'absorption du glucose et de l'arabinose à différentes concentrations chez l'animal refroidi.
- 4° La vitesse de l'absorption du glucose et de l'arabinose en fonction de la concentration en présence de phlorizoside.
- 5° La vitesse de l'absorption du glucose et de l'arabinose en fonction de la concentration en présence de phlorizoside chez l'animal refroidi.

A. — ABSORPTION INTESTINALE DES SOLUTIONS DE GLUCOSE DE CONCENTRATIONS DIFFÉRENTES

Dans les expériences décrites au cours des chapitres précédents, nous avons toujours introduit dans l'intestin des grenouilles des solutions de glucose isotoniques du milieu intérieur, c'est-à-dire 0,22 molaires. L'introduction de solutions de concentration différente pose un certain nombre de problèmes. Tout d'abord, nous devons étudier dans quelle mesure l'intestin de grenouille tolère les solutions hypertoniques. Ensuite, il faut déterminer la quantité de glucose absorbée lorsque des solutions diversement concentrées sont introduites dans l'intestin. Enfin, nous devons rechercher s'il existe une relation simple entre la vitesse de l'absorption du glucose et la concentration de la solution utilisée.

Pour exécuter une telle étude, il faut que les animaux soient toujours placés dans des conditions semblables, la concentration en glucose des solutions utilisées devant être la seule variable d'une série de grenouilles à une autre. Les expériences auront donc la même durée et se feront à la même température. La quantité de liquide introduite dans l'intestin doit aussi être constante.

Un facteur important doit encore être considéré. La quantité de sucre mise en jeu doit dépasser la capacité d'absorption de l'intestin. En d'autres termes, on devra toujours retrouver à la fin de l'expérience, une quantité de glucose assez importante pour que le résultat exprime la vitesse de l'absorption intestinale. Cette condition détermine le choix de la durée et de la température des expériences. Elle limite, de plus, les concentrations utilisables.

I) Conditions expérimentales

Nous avons utilisé le glucose à des concentrations comprises entre 0,11 et 1,11 molécules grammes par litre, c'est-à-dire hypotoniques, isotoniques et hypertoniques par rapport au sérum de Grenouille. 0,75 centimètres cubes de solution sucrée ont été introduits dans l'intestin des grenouilles suivant la technique décrite dans le chapitre I. Les animaux ont été placés dans des bocalx maintenus à 20° pendant 15 heures, puis sacrifiés.

Au cours des expériences, des mouvements d'eau se produisent au travers de la muqueuse intestinale. Leur

importance varie avec la concentration des solutions. C'est pourquoi nous avons mesuré la dilution du glucose dans l'intestin à la fin des expériences. Un précipité apparaît au moment où le déféquant est ajouté au liquide intestinal. Ce précipité est d'autant plus abondant que la concentration du glucose utilisée au départ est plus importante. C'est ce qui nous a amenée à doser les protéines totales contenues dans l'intestin à la fin des expériences. De plus, nous avons mesuré la glycémie des grenouilles au terme de la période d'absorption du sucre.

II) Techniques utilisées

1° *Dosage du glucose restant dans l'intestin.*

Nous avons utilisé la méthode de BAUDOUIN et LEWIN et procédé selon la technique décrite au chapitre I.

2° *Concentration du glucose restant dans l'intestin.*

Les grenouilles utilisées pour ces expériences sont placées dans les conditions antérieurement exposées. Quinze heures après l'introduction dans l'intestin grêle de solutions de glucose diversement concentrées, les animaux sont saignés. L'intestin est prélevé et pesé. La plus grande partie du liquide qu'il contient est recueillie dans un pèse-filtre taré. Il est pesé avec précision. Le taux de glucose est dosé ultérieurement sur cette quantité de liquide. L'intestin est ouvert sur toute sa longueur et séché sur du papier filtre avant d'être pesé. Le poids total de liquide qu'il contenait peut être ainsi déterminé exactement.

3° *Dosage des protéines dans la lumière de l'intestin.*

Le liquide qui se trouve dans l'intestin après quinze heures d'absorption est pesé et la plus grande partie est recueillie dans un tube. On élimine par centrifugation les substances insolubles et des débris de muqueuse qu'il peut contenir. Les protéines totales sont dosées dans le liquide surnageant par la méthode de GORNALL (GORNALL, BALDAWILL et DAVID, 1949) adaptée par FLEURY et EBERHARD (1951).

4° *Mesure de la glycémie.*

A la fin des expériences, nous avons recueilli le sang d'un certain nombre d'animaux. Dans ce but, le cœur des grenouilles est mis à nu. Une incision est faite dans le bulbe aortique et le sang qui s'écoule est recueilli sur du fluorure de sodium. Le taux de glucose est déterminé dans le sang total par la méthode de BAUDOUIN et LEWIN.

5° Mesure de la protéinémie.

Le sang de Grenouille coagule rapidement. Après centrifugation, nous avons dosé les protéines totales du sérum par la méthode de GORNALL.

III. — Résultats

1° Glucose absorbé.

Les résultats obtenus chez 75 grenouilles sont réunis dans le tableau 16 et représentés graphiquement dans la figure 7. Ils expriment la quantité de glucose absorbée en molécules grammes, en fonction de la concentration de la solution introduite dans l'intestin.

TABLEAU 16.

INFLUENCE DE LA CONCENTRATION DES SOLUTIONS
DE GLUCOSE INTRODUITES DANS L'INTESTIN
SUR LA VITESSE DE L'ABSORPTION

Série N°	Nombre d'animaux	Concentration du glucose au temps 0 (moles p. litre)	Glucose absorbé après 15 h (moles)	Ecart type
I	6	0,11	$0,71 \times 10^{-4}$	$0,07 \times 10^{-4}$
II	7	0,17	$1,00 \times 10^{-4}$	$0,17 \times 10^{-4}$
III	8	0,23	$1,28 \times 10^{-4}$	$0,23 \times 10^{-4}$
IV	7	0,33	$1,65 \times 10^{-4}$	$0,46 \times 10^{-4}$
V	8	0,54	$2,96 \times 10^{-4}$	$0,80 \times 10^{-4}$
VI	10	0,66	$3,51 \times 10^{-4}$	$0,92 \times 10^{-4}$
VII	6	0,73	$4,96 \times 10^{-4}$	$0,22 \times 10^{-4}$
VIII	7	0,78	$5,46 \times 10^{-4}$	$0,19 \times 10^{-4}$
IX	6	0,80	$5,69 \times 10^{-4}$	$0,28 \times 10^{-4}$
X	10	1,11	$8,02 \times 10^{-4}$	$0,59 \times 10^{-4}$

Ce graphique montre que la quantité de glucose absorbée augmente avec la concentration de la solution. Entre les limites de concentration 0,11 et 0,66 molaire, la vitesse de l'absorption est directement proportionnelle à la concentration. A partir d'une concentration voisine de 0,66 molécules par litre, la vitesse d'absorption du glucose augmente très brusquement. Pour toutes les solutions utilisées, le sucre est presque totalement absorbé en 15 heures. C'est pour cette raison que les résultats sont peu dispersés dans les séries VII à X du tableau 16, et les écarts types très faibles.

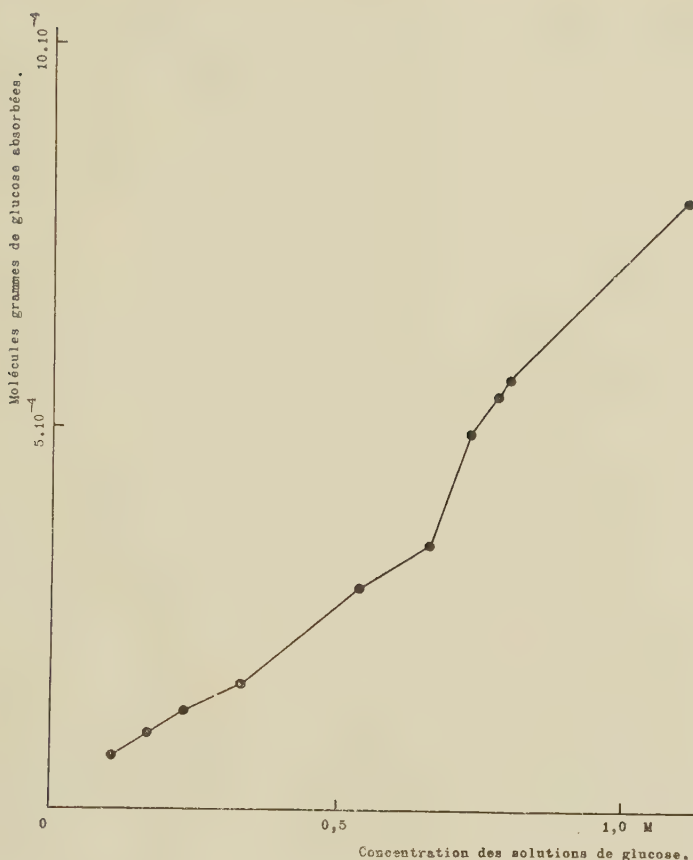


FIGURE 7. Influence de la concentration de la solution de glucose introduite dans l'intestin sur la vitesse de l'absorption.

2° Mouvements d'eau et dilution du glucose dans l'intestin.

Nous avons réuni, dans le tableau 17, les résultats des dosages que nous avons fait sur le sang de grenouille et sur le liquide recueilli dans l'intestin à la fin des expériences d'absorption. Chaque série de ce tableau correspond à l'utilisation d'une solution de glucose de concentration déterminée.

Le passage d'eau à l'intérieur de l'intestin est exprimé par le poids de liquide contenu dans la lumière de l'organe à la fin des expériences. Les résultats réunis dans le tableau 17 montrent que des quantités importantes d'eau peuvent se trouver dans la lumière intestinale. Il est inté-

ressant de comparer ces résultats avec ceux que l'on obtient en utilisant une solution saline isotonique. Dans ce but, nous avons introduit dans l'intestin de six grenouilles. 0,75 cm³ d'une solution de chlorure de sodium à 6,5 p. 1.000. Nous avons pesé le liquide intestinal 15 heures après (tableau 18). La moyenne des résultats obtenus est 0,65 grammes.

L'examen des tableaux 17 et 18 montre que :

a) En solution isotonique, la présence de glucose dans l'intestin amène un déplacement d'eau du sang vers la lumière de l'intestin. Dans ce cas, on retrouve plus de liquide dans l'intestin que lorsqu'une solution isotonique de chlorure de sodium a été utilisée. Le glucose est très dilué après quinze heures d'absorption.

b) Pour des taux de glucose compris entre 0,22 et 0,66 molécules par litre, la quantité d'eau qui pénètre dans l'intestin augmente avec la concentration de la solution utilisée. Les quantités de glucose qui restent dans l'intestin sont aussi de plus en plus importantes. Il en résulte une constance relative dans la concentration du glucose du liquide restant après quinze heures d'absorption. Cette concentration est inférieure à l'isotonie de 25 p. 100 environ.

c) Pour une concentration initiale de 0,66 molécules par litre, la quantité de liquide passant dans l'intestin est maximum. L'intestin contient en moyenne 2,4 grammes de liquide à la fin des expériences. Compte tenu de la quantité qui a été injectée au début de l'opération, on peut considérer que 1,65 grammes de liquide a pénétré dans la lumière de l'intestin, c'est-à-dire 5 à 6 p. 100 du poids du corps de l'animal. Cette valeur est de l'ordre de grandeur du poids du sang total. Les différents auteurs qui ont mesuré la masse du sang chez la Grenouille, ont publié des résultats très différents. En 1889, GÜRBER l'a évaluée à 3,2 p. 100 du poids du corps, FRY, en 1914, à 4,7 p. 100. Nous avons retenu le résultat des expériences de CONKLIN, faites en 1930. Cet auteur estime que le volume sanguin représente 8,74 p. 100 du poids du corps, après avoir fait des mesures au moyen d'un colorant.

d) Au-dessus d'une concentration de 0,66 molécules grammes de glucose par litre, la quantité de liquide retrouvée dans l'intestin reste assez importante, mais le taux du glucose diminue.

3° Glycémie.

Nous avons mesuré la glycémie de six grenouilles placées dans des conditions normales. Le poids moyen de ces

TABLEAU 17.

**TAUX DU GLUCOSE ET DES PROTEINES DANS LE SANG
ET DANS LA LUMIERE DE L'INTESTIN
APRÈS 15 HEURES D'ABSORPTION DE SOLUTIONS DE GLUCOSE
DIVERSEMENT CONCENTRÉES**

Nombre sérieaux	Concentrat. du glucose utilisé (moles p. litre)	Glycémie (g p. 1000)	Protéïnémie (g p. 1000)	Quantité de liquide dans l'intestin (g)	Glucose restant dans l'intestin		Protéines dosées dans l'intestin	
					Moies	Moies p. litre	mg	g p. 1000
6	0,22	0,0016	18,6	1,2	$0,45 \times 10^{-4}$	0,063	2,2	1,8
6	0,44	0,0031	22,8	2,0	$0,98 \times 10^{-4}$	0,056	3,9	1,8
6	0,66	0,0083	21,1	2,4	$1,39 \times 10^{-4}$	0,043	7,8	2,7
6	0,75	0,015		2,3	$0,44 \times 10^{-4}$	0,040		
6	0,83	0,0083	18,0	2,0	$0,31 \times 10^{-4}$	0,021	7,9	4,7
6	1,10	0,017	22,1	1,6	$0,28 \times 10^{-4}$	0,031	12,1	6,9

TABLEAU 18.

**DOSAGE DES PROTEINES DANS LE SANG
ET DANS LE LIQUIDE INTESTINAL DES GRENOUILLES
APRÈS 15 HEURES D'ABSORPTION D'UNE SOLUTION
DE CHLORURE DE SODIUM ISOTONIQUE (6,5 g p. 1000)**

Animal		Protéïnémie (g p. 1000)	Liquide intestinal		
N°	Poids (g)		Poids (g)	Proteines (mg)	Protéines (g p. 1000)
1231	23	14,7	0,97	3,35	3,47
1232	21	12,8	0,25		
1233	39	12,8	0,92	3,36	3,75
1237	45	19,5	0,65	2,33	3,57
1238	31	17,1	0,16		
1239	44	18,4	0,98	3,78	3,84
Moyenne	34	16	0,65	3,2	3,6

animaux était de 30 grammes. La moyenne des résultats obtenus est 0,28 grammes de glucose par litre de sang, soit 0,0016 molécules par litre. Des valeurs très voisines ont été publiées par de nombreux auteurs, en particulier par WALKER (1933) et par SMITH (1950 et 1954).

L'examen du tableau 17 montre que la glycémie augmente si les solutions de glucose introduites dans l'intestin sont plus concentrées. Il est probable que, chez la Grenouille, la vitesse des mécanismes assurant la constance de la glycémie est plus lente que la vitesse de l'absorption intestinale du glucose.

4° Protéines totales du sérum et du liquide intestinal.

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 17. Ils mettent en évidence qu'il n'y a pas de variation sensible du taux des protéines du sérum, d'une expérience à une autre. Les valeurs trouvées sont voisines de la protéinémie que nous avons mesurée chez l'animal normal. En faisant la moyenne des résultats obtenus chez 12 grenouilles pesant en moyenne 26 grammes, nous avons trouvé un taux de protéines de 22 grammes par litre de sérum. Les résultats obtenus sont très dispersés, leur écart type est 4,8. La protéinémie de la Grenouille normale est donc susceptible de varier dans des limites très larges. La valeur trouvée est en accord avec les résultats qui sont habituellement rapportés dans la littérature (BEITER et SCOTT, 1929 — LUSTY et ERNST, 1937 — GOLDBERG, 1938).

Un calcul tenant compte du volume sanguin et du volume globulaire, permet de connaître le poids total des protéines du sérum de l'animal. Le volume sanguin est d'environ 9 p. 100 du poids du corps. Nous avons évalué le volume globulaire à 22 p. 100 du volume sanguin en admettant que les hématies ont un volume moyen de $629 \mu^3$ (valeur mesurée par WELKER en 1863) et que leur nombre est voisin de 350.000 par mm^3 (d'après HAYEM, 1878 et ZEPP, 1923). Dans ces conditions, le poids total des protéines sériques d'une Grenouille, est de l'ordre de 40 mg.

Nous avons déterminé la quantité de protéines qui se trouve dans l'intestin quinze heures après l'introduction d'une solution isotonique de chlorure de sodium. Les résultats obtenus (tableau 18) montrent qu'il y a une très petite quantité de protéines dans la lumière de l'intestin. Elle correspond à la sécrétion de mucus par les cellules de Becher, observable même dans l'intestin de grenouille à jeun (FISCHER et RITTER, 1953). En utilisant des solutions de glucose, nous constatons l'apparition de quantités de protéines d'autant plus importantes que le taux de glucose est plus élevé. Pour une concentration 0,66 molaire, on

trouve dans l'intestin 8 mg de protéines, environ. Pour une concentration 1,1 molaire, la quantité de protéines atteint 12,1 mg, soit plus du quart des protéines totales du sérum de l'animal, déterminées selon la méthode précédemment décrite.

IV) Discussion des résultats

Nous avons reproduit, dans la figure 8, la courbe représentative des résultats expérimentaux obtenus au laboratoire sur le Rat (CORDIER, WORBE et CHANEL, 1958). Cette courbe permet de conclure que la vitesse de l'absorption intestinale du glucose chez le Rat est constante pour des solutions dont la concentration est comprise entre 0,2 et 0,9 molécules par litre. Ce fait avait déjà été mis en évidence par VERZAR qui avait travaillé précisément à l'intérieur des mêmes limites de concentration. Mais nous

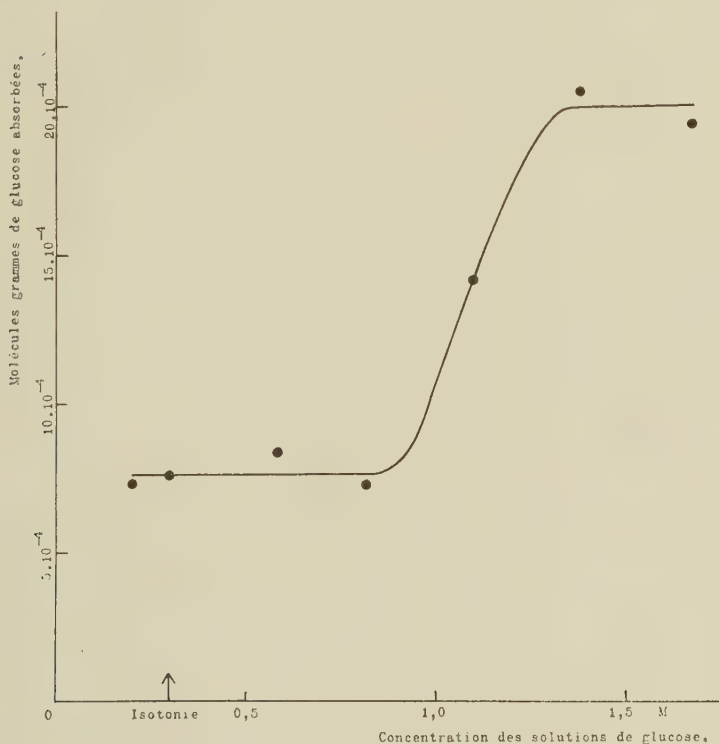


FIGURE 8. Influence de la concentration de la solution de glucose introduite dans l'intestin sur la vitesse de l'absorption intestinale chez le Rat.

avons montré que l'absorption intestinale dépend de la concentration utilisée lorsque les solutions de glucose ont une concentration supérieure à 0,9 molécules par litre.

Un examen comparatif des figures 7 et 8 met en évidence les faits suivants :

a) L'influence de la concentration sur l'absorption du glucose se traduit d'une manière très différente si elle est étudiée chez la Grenouille et chez le Rat avec des solutions relativement peu concentrées (moins de 0,66 molécules par litre chez la Grenouille et moins de 0,9 molécules par litre chez le Rat).

b) Si la concentration du glucose est supérieure à 0,9 molécules par litre, les courbes de vitesse d'absorption augmentent en fonction de la concentration chez le Rat comme chez la Grenouille. De plus, la disparition du glucose de l'intestin est fortement accélérée.

Il existe donc une concentration critique (0,66 molaire chez la Grenouille, 0,9 molaire chez le Rat) au-delà de laquelle l'absorption intestinale du glucose se fait selon un rythme particulier. Nous examinerons et discuterons successivement les résultats obtenus pour des taux de glucose inférieurs et supérieurs à la concentration critique.

1° *Taux de glucose inférieurs à la concentration critique.*

La relation qui existe entre la vitesse de l'absorption intestinale et la concentration de la solution utilisée peut apporter des données intéressantes sur le mécanisme du transit. Nous pouvons comparer cette relation avec les équations qui définissent la vitesse d'une réaction enzymatique en fonction de la concentration du substrat, et avec les variations de la vitesse de diffusion du glucose en fonction du gradient de concentration.

a) L'action de la concentration du substrat sur la vitesse des réactions enzymatiques a été étudiée par MICHAELIS et MENTEN (1913). Ces auteurs supposent que la combinaison de l'enzyme et du substrat est réversible et que le complexe intermédiaire ainsi formé est toujours en équilibre avec ses constituants. L'application de la loi d'action de masse à cet équilibre leur a permis d'établir que :

$$C_x = C_t \frac{C_s}{K_m + C_s}$$

C_x étant la concentration du complexe, C_t la concentration totale de l'enzyme et C_s la concentration du substrat. K_m

est appelée constante de MICHAELIS. L'inverse de K_m est considéré comme une mesure de l'affinité d'un enzyme pour son substrat. Si la concentration de l'enzyme C_t est constante, la vitesse de la réaction enzymatique est proportionnelle à

$$\frac{C_s}{K_m + C_s}$$

Lorsque C_s atteint une valeur élevée, très supérieure à K_m , la vitesse de la réaction est constante, Ceci traduit la saturation de l'enzyme. L'influence de la concentration du substrat sur la vitesse d'une réaction enzymatique est donc représentée par une courbe du type de celle que nous reproduisons ici (figure 9). La comparaison des figures 8 et 9 montre que la cinétique de l'absorption intestinale du glucose est conforme chez le Rat, à la relation de MICHAELIS-MENTEN, entre les concentrations 0,2 et 0,9 molaire. Tout se passe comme si le transit du glucose était régi par une série de réactions enzymatiques. Ce complexe enzymatique serait saturé pour des concentrations en glucose égales ou supérieures à 0,2 molécules par litre.

Les résultats obtenus par BARANY et SPERBER (1939) montrent que la vitesse d'absorption du glucose augmente avec la concentration du glucose, pour des concentrations inférieures à 0,2 molécules par litre. Ces résultats ajoutés à ceux de la figure 8 permettent de penser que l'absorption du glucose chez les Mammifères suit l'équation de MICHAELIS. Pour des concentrations comprises entre 0 et 0,9 molaire, on obtiendrait une courbe de la vitesse d'absorption en fonction de la concentration tout à fait semblable à celle de la figure 9.

L'étude de l'influence de la concentration initiale sur la vitesse d'évolution d'un phénomène biologique a permis de mettre en évidence des complexes enzymatiques et de déterminer leur constante de MICHAELIS. C'est ainsi que HOPKINS et ROBERTS (1935) ont montré que la fermentation du glucose par la levure se fait suivant une cinétique analogue. SHANNON et FISHER (1938-1939) ont mis en évidence que la relation de MICHAELIS-MENTEN pouvait s'appliquer à la réabsorption du glucose par les tubes contournés du rein. WIDDAS (1951) et HUGGET, WARREN et WARREN (1951) ont étudié de cette manière le transit du glucose et la transformation du glucose en fructose à travers le placenta de brebis.

b) L'importance de la concentration sur la vitesse de diffusion d'une molécule à travers une paroi perméable est facile à déterminer. La vitesse de diffusion est, par

définition, proportionnelle au gradient de concentration réalisé de chaque côté de la membrane. Dans le cas de la muqueuse intestinale, le gradient de concentration est la différence entre le taux du glucose sanguin et le taux du glucose dans la lumière de l'intestin. Le taux du glucose étant toujours le même au début des expériences, le gradient de concentration varie avec le taux du glucose intestinal. Si le glucose passait de la lumière intestinale dans le

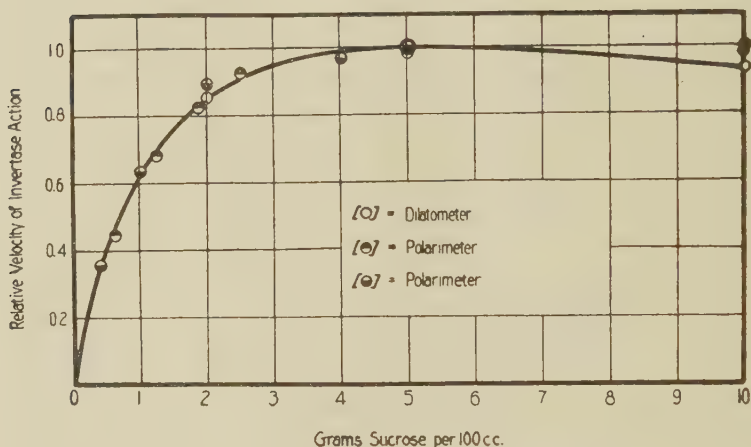


FIGURE 9. Action de la concentration du substrat sur la vitesse d'une réaction enzymatique, d'après HITCHCOCK et DOUGAN, J. Physic. Chem., 1935, 39, 1177.

sang par diffusion, la vitesse de l'absorption serait proportionnelle à la concentration de la solution. La courbe représentant l'influence de la concentration sur la vitesse de diffusion serait une droite coupant l'axe des abscisses au point où la concentration du glucose intestinal est égale à la valeur de la glycémie, soit 0,0016 molécules grammes par litre, chez la Grenouille. La pente de cette droite dépend du coefficient de diffusion. C'est pour cette raison que des modifications importantes apportées à la glycémie ont une influence sur la quantité de glucose absorbée (LOURAU et LARTIGUE, 1951).

Les résultats que nous avons obtenus chez la Grenouille (figure 7) permettent de penser que tout se passe

comme si un processus enzymatique et un phénomène de diffusion intervenaient simultanément dans l'absorption intestinale du glucose. La courbe obtenue en étudiant l'influence de la concentration du glucose sur la vitesse de l'absorption peut être considérée comme résultant de la superposition d'une courbe de diffusion (droite passant par 0,0016 M) et d'une courbe du type MICHAELIS-MENTEN (analogue à la figure 9).

Des résultats analogues à ceux obtenus chez la Grenouille ont été trouvés chez la Tanche (CORDIER, MAURICE et WORBE, 1957) et chez la Rascasse (résultats non encore publiés). Il semble donc que la diffusion tient une part importante dans l'absorption intestinale du glucose chez les Poecilothermes, bien qu'elle ne suffise pas à rendre compte de l'ampleur des phénomènes observés. Par contre, chez le Rat, un rôle prépondérant semble joué par un complexe enzymatique. La vitesse de diffusion est relativement beaucoup moins élevée, ce qui explique qu'on ne puisse pas la mettre en évidence dans un temps assez court (45 min.).

2° Taux de glucose supérieurs à la concentration critique.

A partir de la concentration critique, et pour un taux de glucose déterminé, il y a chez le Rat, comme chez la Grenouille, un très brusque changement dans la vitesse avec laquelle le glucose disparaît de l'intestin. Les solutions fortement hypertoniques modifient donc la perméabilité de la muqueuse et accélèrent le transit.

Il est bien connu que les solutions hypertoniques ont un effet irritant sur la muqueuse intestinale. Ce phénomène a été particulièrement étudié par WELLS et JOHNSON (1934). Ces auteurs ont montré qu'une solution de glucose à 8 gr. p. 100, mise au contact de la muqueuse intestinale, provoque des réactions d'hyperémie et des rétractions toniques des villosités, comparables aux effets d'une irritation mécanique. De plus, il apparaît dans l'intestin une abondante quantité de liquide. Une irritation mécanique provoque la même sécrétion. C'est pourquoi WELLS et JOHNSON pensent que c'est une irritation, plutôt que des phénomènes osmotiques, qui entraîne cette apparition abondante de liquide. L'irritation déclenche une rétraction des villosités. Ce phénomène mécanique a pour résultat d'augmenter la pression capillaire qui, à elle seule, suffit à expliquer la forte sécrétion de liquide observée.

Nous avons mesuré l'importance de la sécrétion d'eau chez la Grenouille (tableau 17). Elle est très abondante pour des concentrations inférieures à la concentration cri-

tique. Quinze heures après l'introduction de 0,75 cm³ de glucose 0,44 molaire, nous retrouvons 2 grammes de liquide dans l'intestin. Il est probable que cet apport d'eau est limité chez la Grenouille par la capacité de l'intestin. Chez le Lapin, HEDON (1900) obtient un « coefficient de transudation » (rapport entre la quantité de liquide retrouvé dans l'intestin et la quantité introduite) beaucoup plus élevé. Ces mouvements d'eau s'accompagnent de troubles circulatoires dus, en grande partie, à une stase par agglutination des hématies (ILLIG, 1955).

L'irritation de la muqueuse n'est pas suffisante pour provoquer le brusque changement observé dans la vitesse de l'absorption intestinale du glucose aux concentrations 0,66 molaire chez la Grenouille et 0,9 molaire chez le Rat. Nous pensons que cette modification est due à des lésions plus profondes de la muqueuse intestinale, analogues à celles qui sont provoquées par des solutions fortement acides ou alcalines (chapitre 5). Macroscopiquement, l'intestin se présente d'une manière identique dans ces diverses agressions. Nous avons remarqué, après l'introduction de solutions concentrées de glucose, comme après un contact de l'intestin avec des solutions fortement acides ou alcalines, que l'épithélium intestinal semble desquamé, et que le liquide contenu dans l'intestin laisse un culot assez important après centrifugation. De plus, la paroi intestinale est congestionnée: En outre, c'est seulement pour des taux de glucose égaux ou supérieurs à la concentration critique que nous trouvons une importante quantité de protéines dans la lumière de l'intestin des Grenouilles. Ces molécules peuvent franchir les parois capillaires pour compenser les pertes d'eau importantes et assurer l'homéostasie (PAPPENHEIMER, 1953). La congestion de la muqueuse intestinale que nous avons signalée, peut entraîner des protéines à travers les parois des capillaires (LANDIS, JONAS, ANGEVINE et ERB, 1932). Normalement, les protéines ne franchissent pas la muqueuse intestinale. Leur présence dans la lumière de l'intestin après l'introduction de solutions de glucose plus concentrées que 0,66 molécules par litre ne peut s'expliquer que par des lésions importantes affectant l'épithélium intestinal.

**B. — ABSORPTION INTESTINALE
DES SOLUTIONS DE GALACTOSE, DE XYLOSE
ET D'ARABINOSE
DE CONCENTRATIONS DIFFERENTES**

Dans les premiers chapitres de ce travail, nous avons montré que les différents sucres ne sont pas absorbés à la même vitesse. En étudiant l'influence des modifications de température ou des tensions gazeuses sur ce phénomène, nous avons mis en évidence que le galactose et le glucose sont absorbés d'une manière analogue. Par contre, les pentoses que nous avons utilisés, c'est-à-dire le xylose et l'arabinose sont absorbés plus lentement. Le manque d'oxygène n'a pas d'action sur l'absorption de ces sucres. Pourtant leur absorption n'est pas modifiée d'une manière identique sous l'influence d'une augmentation de la température extérieure.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que l'emploi de solutions sucrées de concentrations différentes permet de mettre en évidence l'importance respective du transit actif et de la perméabilité passive dans l'absorption intestinale du glucose. Dans le premier cas, une quantité constante de sucre entre dans des combinaisons chimiques temporaires. Dans le second cas, une quantité de sucre, variable suivant la concentration, traverse la muqueuse intestinale sans subir l'effet de processus enzymatiques.

Pour élucider le mécanisme de l'absorption de ces sucres, il nous a paru nécessaire d'entreprendre la même étude.

I) Conditions expérimentales

Nous avons opéré dans des conditions analogues à celles que nous avons décrites dans la partie A de ce chapitre. Nous avons mesuré la quantité de sucre absorbée en quinze heures à partir de 0,75 cm³ de solutions diversement concentrées. Les grenouilles étaient placées dans des bocalx maintenus à 20° C pendant toute la durée des expériences. Les solutions sucrées utilisées ont une teneur variant de 0,14 à 1,43 molécules grammes par litre. Les sucres employés sont le d-galactose, le d-xylose et le d-arabinose.

II) Résultats

1° *d*-galactose.

Nous avons mesuré les quantités de galactose absorbées quinze heures après l'injection dans l'intestin de solutions 0,17 à 1,27 molaires. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 19. Nous avons représenté graphiquement l'influence de la concentration de la solution utilisée (exprimée en molécules par litre) sur la vitesse d'absorption du galactose (exprimée en molécules grammes de galactose absorbées en quinze heures). Pour comparer l'influence de la concentration sur l'absorption des différents sucres, nous avons groupé dans un même graphique (figure 10) les courbes obtenues avec le galactose, le xylose, l'arabinose et le glucose. Cette dernière courbe a fait l'objet d'une étude antérieure (figure 7).

TABLEAU 19.

*INFLUENCE DE LA CONCENTRATION
DES SOLUTIONS DE GALACTOSE
INTRODUITES DANS L'INTESTIN
SUR LA VITESSE DE L'ABSORPTION*

Série n°	Nombre d'animaux	Concentration du galactose au temps 0 (moles p. litre)	Galactose absorbé après 15 heures (moles)	Ecart type
I	6	0,17	$1,13 \cdot 10^{-4}$	$0,10 \cdot 10^{-4}$
II	8	0,23	$1,27 \cdot 10^{-4}$	$0,23 \cdot 10^{-4}$
III	5	0,35	$1,59 \cdot 10^{-4}$	$0,38 \cdot 10^{-4}$
IV	7	0,49	$2,29 \cdot 10^{-4}$	$0,58 \cdot 10^{-4}$
V	6	0,52	$3,03 \cdot 10^{-4}$	$0,80 \cdot 10^{-4}$
VI	6	0,63	$4,05 \cdot 10^{-4}$	$0,37 \cdot 10^{-4}$
VII	6	0,69	$4,44 \cdot 10^{-4}$	$0,37 \cdot 10^{-4}$
VIII	5	0,80	$5,01 \cdot 10^{-4}$	$0,53 \cdot 10^{-4}$
IX	6	1,27	$8,59 \cdot 10^{-4}$	$0,60 \cdot 10^{-4}$

Il apparaît sur ce graphique que l'influence de la concentration des solutions sur la vitesse de l'absorption du galactose et du glucose, est très comparable. Pour des taux de sucre inférieurs à 0,5 molécules grammes par litre, les quantités de glucose, et de galactose, absorbées sont pratiquement identiques. 0,5 molécules grammes par litre repré-

TABLEAU 20.

*INFLUENCE DE LA CONCENTRATION
DES SOLUTIONS DE XYLOSE INTRODUITES DANS L'INTESTIN
SUR LA VITESSE DE L'ABSORPTION*

Série N°	Nombre d'animaux	Concentration du xylose au temps 0 (moles p. litre)	Xylose absorbé après 15 heures (moles)	Ecart type
I	8	0,14	$0,40 \cdot 10^{-4}$	$0,09 \cdot 10^{-4}$
II	7	0,21	$0,54 \cdot 10^{-4}$	$0,15 \cdot 10^{-4}$
III	7	0,42	$1,74 \cdot 10^{-4}$	$0,71 \cdot 10^{-4}$
IV	6	0,51	$1,83 \cdot 10^{-4}$	$0,91 \cdot 10^{-4}$
V	7	0,61	$3,75 \cdot 10^{-4}$	$0,79 \cdot 10^{-4}$
VI	8	0,81	$5,01 \cdot 10^{-4}$	$1,34 \cdot 10^{-4}$
VII	6	1,09	$7,47 \cdot 10^{-4}$	$0,38 \cdot 10^{-4}$
VIII	5	1,43	$9,74 \cdot 10^{-4}$	$0,36 \cdot 10^{-4}$

TABLEAU 21.

*INFLUENCE DE LA CONCENTRATION
DE SOLUTIONS D'ARABINOSE
INTRODUITES DANS L'INTESTIN
SUR LA VITESSE DE L'ABSORPTION*

Série N°	Nombre d'animaux	Concentration de l'arabinose au temps 0 (moles p. litre)	Arabinose absorbé après 15 heures (moles)	Ecart type
I	6	0,23	$0,27 \cdot 10^{-4}$	$0,27 \cdot 10^{-4}$
II	7	0,40	$1,07 \cdot 10^{-4}$	$0,79 \cdot 10^{-4}$
III	8	0,48	$2,53 \cdot 10^{-4}$	$0,53 \cdot 10^{-4}$
IV	6	0,62	$2,96 \cdot 10^{-4}$	$0,91 \cdot 10^{-4}$
V	7	0,84	$5,57 \cdot 10^{-4}$	$0,55 \cdot 10^{-4}$
VI	5	0,93	$6,41 \cdot 10^{-4}$	$0,82 \cdot 10^{-4}$
VII	6	1,27	$8,84 \cdot 10^{-4}$	$0,37 \cdot 10^{-4}$

sente la concentration critique pour le galactose, au-delà de laquelle la vitesse d'absorption augmente considérablement. La concentration critique est donc un peu inférieure à celle que nous avons déterminée pour le glucose.

2° *d*-xylose.

Les résultats obtenus après l'administration de solutions dont les concentrations varient de 0,14 à 1,43 molaires, sont réunis dans le tableau 20. Ils sont représentés graphiquement dans la figure 10.

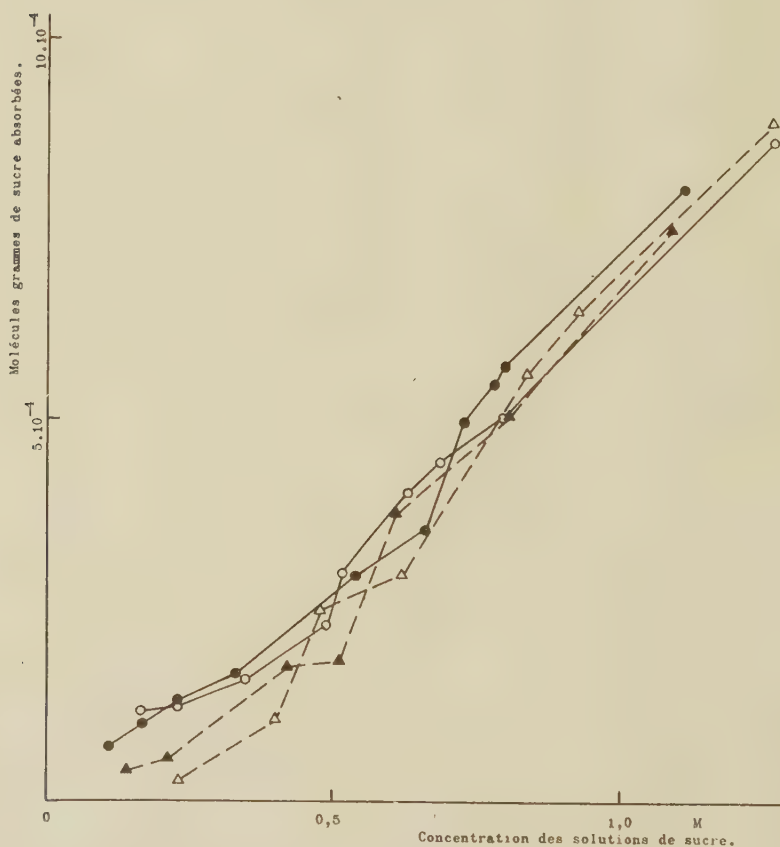


FIGURE 10. Influence de la concentration de la solution de sucre introduite dans l'intestin sur la vitesse de l'absorption.

● — Glucose; ○ — Galactose; ▲ — Xylose; △ — Arabinose.

Pour des solutions dont la concentration est inférieure à 0,5 molécules par litre, la vitesse d'absorption du xylose croît avec la concentration des solutions, tout en restant

inférieure à la vitesse d'absorption du glucose. Les deux courbes sont parallèles. A partir de la concentration 0,5 molaire, la vitesse d'absorption augmente beaucoup plus rapidement, et le glucose et le xylose sont absorbés à la même vitesse. Il y a donc aussi une concentration critique pour l'absorption du xylose. Cette concentration est voisine de 0,5 molécules par litre.

3° *d-arabinose*.

Les résultats obtenus à la suite de l'administration de solutions dont les concentrations varient de 0,23 à 1,27 molaires, sont réunis dans le tableau 21. Ils sont représentés dans la figure 10.

Pour des solutions dont la concentration est inférieure à 0,4 molécules par litre, la vitesse d'absorption de l'arabinose croît proportionnellement à la concentration des solutions, tout en restant toujours inférieure à la vitesse d'absorption du xylose, du glucose et du galactose. Les quatre courbes sont sensiblement parallèles. A partir de la concentration 0,4 molaire, la vitesse d'absorption augmente beaucoup plus rapidement. Pour des concentrations égales ou supérieures à 0,7 molécules par litre, les quatre sucres utilisés sont absorbés à la même vitesse.

III) Discussion des résultats

Il est possible de définir trois zones distinctes dans les courbes de la figure 10.

1° Pour les concentrations peu élevées, nous sommes en présence d'un phénomène physiologique d'absorption.

2° Dans une zone critique, la vitesse d'absorption est brusquement modifiée.

3° Pour des concentrations supérieures à la concentration critique, la vitesse d'absorption devient très rapide et identique pour les quatre sucres étudiés.

Examinons avec quelques détails, les modalités de l'absorption dans ces trois zones.

1. — Pour des concentrations inférieures à 0,5 molaire, les courbes d'absorption du glucose et du galactose sont pratiquement confondues. Il est donc permis de penser que, dans ces conditions, les deux sucres sont absorbés suivant des processus identiques. La vitesse de diffusion, en particulier, doit être la même pour les deux molécules. Les systèmes enzymatiques intervenant dans le transit actif du glucose et du galactose, même s'ils sont différents, ont des constantes de MICHAELIS identiques. Par contre, les

courbes obtenues avec les pentoses ne sont pas identiques aux deux précédentes. Néanmoins, du fait qu'elles leur sont parallèles, on peut penser que le coefficient de diffusion est sensiblement le même dans tous les cas. La part jouée par la diffusion dans l'absorption intestinale serait donc la même pour le glucose, le galactose, le xylose et l'arabinose. Mais les deux premiers sucres sont des sucres « privilégiés » dans leur vitesse d'absorption du fait que le transit actif se superpose au processus de diffusion.

Les deux courbes obtenues avec les pentoses ne sont cependant pas superposées. Contrairement aux données classiques, il faudrait admettre qu'un phénomène actif, analogue à une intervention enzymatique, s'ajoute à la diffusion dans le cas du xylose. Ce processus aurait une activité nettement moindre que celui qui favorise le passage du glucose et du galactose.

2. — Nous avons vu que la concentration critique, telle que nous l'avons définie au chapitre précédent, n'est pas la même pour tous les sucres. Elle est plus élevée pour le glucose que pour les autres oses. Si ces valeurs critiques correspondent à des concentrations qui modifient la perméabilité normale de la muqueuse intestinale, la différence observée entre les sucres tient peut-être à des comportements physiques différents des diverses solutions. Les expériences de BOULANGER et MONTREUIL (1949) sont particulièrement suggestives à cet égard. Appliquant la chromatographie de partage sur papier à l'analyse des oses, ces auteurs ont montré que des oses aussi voisins que le glucose, le galactose, et le mannose ont des vitesses de migration, nettement différentes. Ils soulignent le fait que, dans l'absorption intestinale, c'est la phase aqueuse qui est la phase mobile.

3. — Quel que soit l'ose utilisé, nous avons constaté que l'intestin avait le même aspect macroscopique à la fin des expériences faites en utilisant des solutions concentrées. Dans ce cas, l'absorption préférentielle, si elle existe encore, est complètement masquée par l'ampleur du transit passif. Tous les sucres sont absorbés à des vitesses sensiblement égales.

L'apparition de protéines dans la lumière de l'intestin mis au contact de solutions concentrées n'a pas lieu seulement avec le glucose. Utilisant l'arabinose, nous avons dosé les protéines dans des conditions identiques à celles qui ont été décrites au chapitre précédent. La moyenne des résultats obtenus avec six animaux montre qu'on trouve après quinze heures, 3,3 mg de protéines dans l'intestin, si une solution isotonique d'arabinose a été utilisée. Si

une solution 1,33 molaire a été employée, on trouve 10,6 mg de protéines. Ces résultats permettent de penser que des lésions d'une intensité comparable affectent la muqueuse intestinale quel que soit le sucre utilisé, si la solution introduite dans l'intestin est suffisamment concentrée.

C. — ABSORPTION INTESTINALE DES SOLUTIONS DE GLUCOSE ET D'ARABINOSE CHEZ L'ANIMAL REFROIDI

Les résultats exposés dans les chapitres A et B ont donné lieu à une interprétation susceptible d'être vérifiée. Les valeurs représentées dans la figure 10 nous ont permis de mettre en évidence le rôle joué respectivement par le transit actif et par la diffusion dans l'absorption intestinale des différents sucres. Nous avons montré d'autre part, au cours du chapitre III que le transit actif est considérablement ralenti si l'animal est refroidi. Il nous a paru important de reprendre l'étude des modifications de l'absorption intestinale d'un hexose et d'un pentose chez la Grenouille refroidie au voisinage de 0° C. Nous avons choisi le glucose et l'arabinose pour faire cette comparaison.

I) Conditions expérimentales

Comme dans les expériences décrites au cours du chapitre III, les grenouilles ont été placées dans une chambre froide à température constante et égale à 2° C pendant deux heures avant de subir l'injection de la solution sucrée. Après cette opération, elles ont été replacées dans la chambre froide. En ce qui concerne les quantités de sucre utilisées et la durée des expériences, nous nous sommes conformée d'une manière stricte aux conditions exposées dans la partie A de ce chapitre.

Nous avons déterminé le poids de solution qui se trouve dans l'intestin à la fin des expériences, ainsi que la quantité de sucre restant.

II) Résultats

1° *Absorption intestinale du glucose.*

Nous avons utilisé des solutions de glucose contenant 0,22 à 1,23 molécules grammes par litre. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 22. Nous avons fait figurer, dans ce tableau, les quantités de glucose absorbées, les

poids de liquide ainsi que les taux de sucre retrouvé dans l'intestin.

a) Nous avons représenté graphiquement les quantités de glucose absorbées en fonction de la concentration des solutions utilisées, utilisant les mêmes coordonnées que dans les figures 7 et 10. Les résultats sont réunis dans la figure 11 (Courbe III). Nous avons reproduit dans cette figure, les résultats des expériences faites à 20° (courbe I). L'examen de ces deux courbes montre que la quantité de glucose absorbée à 2° est très inférieure à la quantité de glucose absorbée à 20° quelle que soit la concentration de la solution utilisée. On retrouve dans la courbe III la même discontinuité que dans la courbe I, ce qui permet de distinguer deux groupes de concentrations que nous allons examiner successivement.

— Si la solution utilisée contient moins de 0,66 molécules de glucose par litre, la vitesse d'absorption augmente avec le taux du sucre. La quantité de sucre absorbée et la concentration de la solution sont sensiblement proportionnelles. Néanmoins, le coefficient de proportionnalité est légèrement inférieur si le transit se fait à 2° C que si le transit se fait à 20° C.

— Si la solution utilisée contient plus de 0,66 molécules par litre, le taux d'accroissement de l'absorption intestinale avec la concentration est plus élevé. Il existe donc, à 2° C, une concentration critique identique à celle que nous avons antérieurement mise en évidence à 20° C.

TABLEAU 22.

**INFLUENCE DE LA CONCENTRATION
DES SOLUTIONS DE GLUCOSE INTRODUITES DANS L'INTESTIN
SUR LA VITESSE DE L'ABSORPTION
CHEZ RANA ESCULENTA MAINTENUE A 2°C**

Série N°	Nombre d'animaux	Concentration du glucose au temps 0 (moles p. litre)	Concentration du glucose après 15 h (moles p. litre)	Poids de liquide dans l'intestin (g)	Glucose absorbé (moles)	Ecart type
I	6	0,22	0,10	1,5	$0,11 \cdot 10^{-4}$	$0,08 \cdot 10^{-4}$
II	4	0,46	0,19	1,5	$0,53 \cdot 10^{-4}$	$0,09 \cdot 10^{-4}$
III	8	0,67	0,19	1,8	$1,48 \cdot 10^{-4}$	$0,52 \cdot 10^{-4}$
IV	6	0,80	0,22	1,7	$2,39 \cdot 10^{-4}$	$0,72 \cdot 10^{-4}$
V	6	0,88	0,17	2,2	$3,36 \cdot 10^{-4}$	$0,71 \cdot 10^{-4}$
VI	6	1,23	0,18	2,0	$5,39 \cdot 10^{-4}$	$1,37 \cdot 10^{-4}$

b) Les résultats réunis dans le tableau 22 montrent que la quantité d'eau qui pénètre dans la lumière de l'intestin est la même lorsque les expériences sont faites à 2° C et à 20° C, pour des concentrations sensiblement égales. Cet apport d'eau, d'une part, et l'absorption intestinale, d'autre part, contribuent à maintenir le taux du glucose restant dans l'intestin sensiblement constant et assez voisin de l'isotonie.

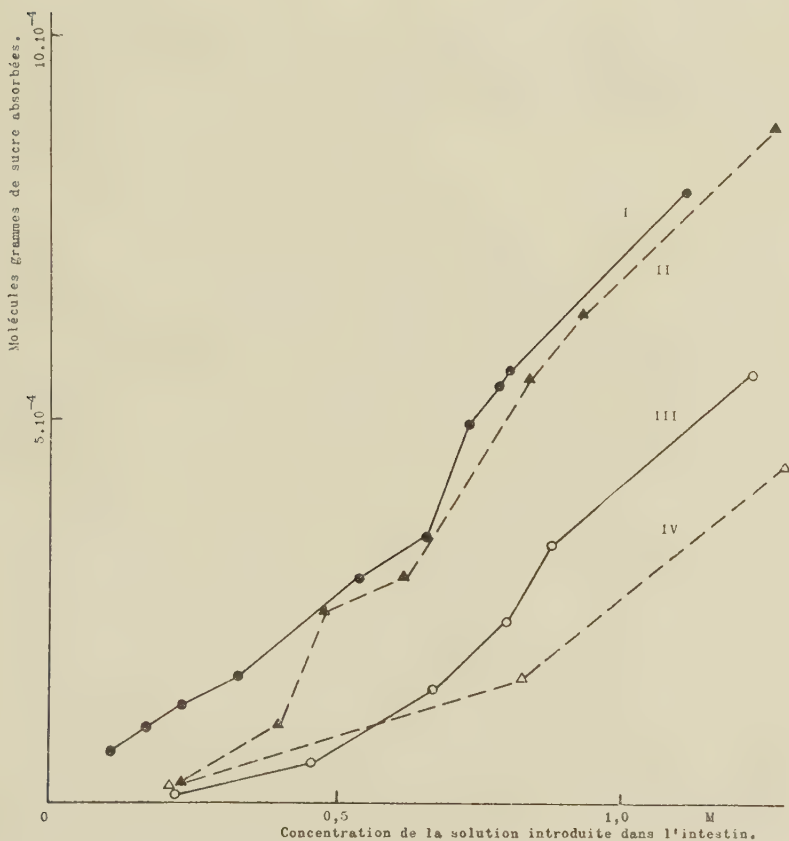


FIGURE 11. Influence de la concentration de la solution de sucre introduite dans l'intestin sur la vitesse de l'absorption de *Rana esculenta* placée à 20°C et à 2°C.

● — Glucose, 20°C.

▲ — Arabinose, 20°C.

○ — Glucose, 2°C.

△ — Arabinose, 2°C.

c) Nous avons dosé les protéines dans le liquide intestinal recueilli quinze heures après l'injection d'une solution de glucose 1,1 molaire. La moyenne des résultats obtenus

avec six animaux est 3 mg de protéines. Cette valeur correspond sensiblement à celles qui ont été déterminées chez des animaux ayant reçu des solutions de glucose ou de chlorure de sodium isotoniques (tableau 18). Par conséquent, contrairement à ce que l'on observe à 20° C, une solution de glucose fortement concentrée n'entraîne pas l'apparition de protéines dans la lumière de l'intestin des grenouilles placées à 2°.

2° Absorption intestinale de l'arabinose.

Les solutions d'arabinose utilisées contenaient 0,21, 0,83 et 1,29 molécules grammes par litre. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 23.

TABLEAU 23.

INFLUENCE DE LA CONCENTRATION DES SOLUTIONS D'ARABINOSE INTRODUITES DANS L'INTESTIN SUR LA VITESSE DE L'ABSORPTION CHEZ RANA ESCULENTA MAINTENUE A 2°C

Série N°	Nombre d'animaux	Concentration de l'arabinose au temps 0 (moles p. litre)	Concentration de l'arabinose après 15 heures (moles p. litre)	Quantité de liquide dans l'intestin (g)	Arabinose absorbé (moles)	Ecart type
I	6	0,21	0,09	1,8	$0,23 \cdot 10^{-4}$	$0,15 \cdot 10^{-4}$
II	6	0,83	0,18	2,6	$1,65 \cdot 10^{-4}$	$0,67 \cdot 10^{-4}$
III	6	1,29	0,17	3,1	$4,43 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$

a) Ces résultats nous ont permis de représenter graphiquement les quantités d'arabinose absorbées en fonction de la concentration utilisée. Les résultats sont exprimés dans la figure 11 (courbe IV), avec les courbes d'absorption du glucose. La courbe II de ce graphique montre l'influence de la concentration sur l'absorption intestinale de l'arabinose à 20° C. Il apparaît nettement que les quantités d'arabinose et de glucose absorbées à 2° C sont sensiblement les mêmes si ces sucres ont été utilisés à la même concentration. La différence observée aux concentrations voisines de 1,2 molaire ne saurait être retenue, l'étude statistique des résultats par la méthode de STUDENT-FISHER ne lui donnant pas de signification.

b) Il existe aussi une identité remarquable entre les solutions de glucose et les solutions d'arabinose restant dans

l'intestin à la fin des expériences. L'apport d'eau est le même pour des concentrations initiales identiques. Les taux de sucre sont voisins de l'isotonie.

III) Discussion des résultats

1° *Taux de sucre inférieur à 0,66 molécules par litre.*

Nous pouvons étudier les courbes d'absorption du glucose et de l'arabinose à 2° C comme nous l'avons fait pour la courbe d'absorption du glucose à 20° C (figure 7). Dans ce cas, on peut penser que les courbes III et IV sont, dans leur première partie, des droites représentant un processus de diffusion pure, parce qu'elles passent au voisinage de l'origine des coordonnées. A 2° C, il n'y a pas de transit actif du glucose ; il joue un rôle pratiquement nul par rapport au transit passif. Le coefficient de diffusion, qui est alors le coefficient de proportionnalité entre la quantité de sucre absorbée et le taux de la solution utilisée, a une valeur plus faible à 2° C qu'à 20° C. Nous avons étudié les variations de ce coefficient en fonction de la température au cours du chapitre III. C'est ce qui explique que les courbes I et II, obtenues dans les expériences faites à 20° C, ne sont pas parallèles aux courbes III et IV des expériences faites à 2° C.

2° *Taux de sucre supérieur à 0,66 molécules par litre.*

A partir de cette concentration, la diffusion pure est insuffisante pour rendre compte de la quantité totale de sucre traversant la paroi intestinale. Pourtant, les lésions mises en évidence à 20° C ne semblent pas se produire à 2° C. Macroscopiquement, l'intestin reste le même quelle que soit la concentration de la solution injectée. Même si la concentration est élevée, l'apport d'eau n'entraîne pas un afflux des protéines du sérum. Le froid aurait donc la propriété d'empêcher l'apparition d'une perméabilité anormale de la barrière intestinale sous l'influence des solutions concentrées de sucre. Cette propriété, si on pouvait la généraliser à d'autres tissus, pourrait avoir une grande importance biologique.

La nature du processus permettant l'augmentation de la vitesse de l'absorption intestinale des solutions contenant plus de 0,66 molécules par litre paraît difficile à déterminer. S'agit-il d'une accélération des processus enzymatiques ou bien se trouve-t-on en présence d'une simple excitation mécanique des villosités, du type des phénomènes décrits par WELLS et JOHNSON (1934) ? Les résultats de nos expériences ne peuvent suffire à formuler un jugement précis.

D. — INFLUENCE DU PHLORIZOSIDE SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE ET DE L'ARABINOSE A DIFFERENTES CONCENTRATIONS

Dans le chapitre précédent, nous avons expliqué les résultats obtenus sous l'influence du froid comme étant dus à une action simultanée sur la diffusion du glucose et sur le transit actif de ce sucre. Les hypothèses formulées au cours des chapitres précédents pourraient recevoir une confirmation définitive par l'étude des modifications apportées à la courbe d'absorption du glucose en fonction de la concentration lorsque l'un des deux processus assurant l'absorption intestinale est perturbé. Il semble possible en effet, de modifier considérablement, sinon d'inhiber complètement, les réactions enzymatiques susceptibles d'intervenir dans le transit actif du glucose. Un certain nombre de poisons ont été utilisés à cet effet dans les recherches fondamentales sur l'absorption intestinale des glucides chez les mammifères. L'acide monoiodoacétique et les phlorizosides ont donné, dans cette étude, des résultats particulièrement importants.

Chez le Rat empoisonné par de l'acide monoiodoacétique, l'absorption intestinale préférentielle du glucose et du galactose disparaît. L'absorption des pentoses n'est pas modifiée. Cette expérience a été reproduite un grand nombre de fois en particulier par WILBRANDT et LASZT (1932, 1933 a, 1933 b), WESTENBRINK (1936 a), KLINGHOFFER (1938), OEHNELL et HOBER (1939) et PONZ et LARRALDE (1952). Nous avons renoncé à l'utilisation de ce corps parce que des altérations graves de la muqueuse intestinale ont été observées chez les animaux intoxiqués, accompagnées de troubles circulatoires généraux et particulièrement au niveau des villosités (KLINGHOFFER, OEHNELL et HOBER, WESTENBRINK, loc. cit.).

Nous avons utilisé le phlorizoside. NAKASAWA a constaté en 1922 que cette substance inhibe l'absorption intestinale du glucose. Ce phénomène a été confirmé ultérieurement, en particulier par WILSON (1932 a, 1932 b), LUNDSSGAARD (1933), WERTHEIMER (1933), ALTHAUSEN et STOCKOLM (1938), ROBBERS et WESTENHOEFFER (1939), SOLS et PONZ (1946), SOULAIRAC (1946, 1947), FISHER et PARSONS (1950 b), BOGDANOVÉ et BARKER (1950), BRÜCKNER (1951), SMYTH et TAYLOR (1955), JERVIS, JOHSON, SHEFF et SMYTH (1956) et NEWAY, PARSONS et SMYTH (1957). L'absorption du rhamnose (SILBERMANN et LEWIS, 1933) est aussi diminuée par

le phlorizoside. Par contre, l'absorption du xylose reste inchangée (BRÜCKNER, 1951). Le phlorizoside ne semble pas produire d'altération de la muqueuse intestinale, comme l'acide monoiodoacétique. L'effet du phlorizoside sur la phosphorylation du glucose dans la muqueuse intestinale semble être indirect ; il agirait en ralentissant la resynthèse des donneurs de phosphate (KALICKAR, 1935 ; SHAPIRO, 1947 ; CROSS, TAGGART, COVO et GREEN, 1949).

1) Conditions expérimentales

La posologie du phlorizoside permettant des expériences de longue durée, a d'abord retenu notre attention. Dans un premier groupe d'expériences, nous avons injecté le phlorizoside, à la concentration de $2 \cdot 10^{-2}$ molécules grammes par litre, dans l'intestin, en même temps que le glucose. Cette concentration dépasse largement le taux de phlorizoside permettant l'obtenir l'inhibition maximum de l'absorption intestinale du glucose chez le Rat. Mais, chez cet animal, les expériences sont de courte durée. Chez la Grenouille, la solution utilisée, qui est restée quinze heures dans l'intestin, ne donne qu'une très faible réaction colorée, caractéristique du phlorizoside, si on la met en contact avec du perchlorure de fer. Une partie du poison a été excrétée dans l'urine au cours de l'expérience sous forme dégradée, colorée en rose. D'après JENNER et SMYTH (1956), une fraction du phlorizoside peut être excrétée par la bile sous forme d'un dérivé capable d'inhiber l'absorption du glucose par l'intestin du Rat.

Comme nous n'avons aucune donnée sur le pouvoir d'inhibition de l'absorption que possède le liquide intestinal à la fin des expériences, nous avons entrepris un deuxième groupe d'expériences en employant le phlorizoside sous une forme « retard ». Quatre heures avant l'administration intestinale du glucose, 20 mg de phlorizoside en suspension dans l'huile d'olive ont été injectés dans les sacs lymphatiques des animaux.

Dans le cas où nous avons administré le phlorizoside en solution aqueuse directement dans l'intestin, nous avons amené le pH de la solution à une valeur voisine de 7,5 comme le recommande LAMBRECHTS. Ce composé est, en effet, acide en solution, et cette acidité peut modifier, par elle-même, l'absorption du glucose, comme nous l'avons montré dans le chapitre V.

Le phlorizoside est un réducteur. Sa présence dans les eaux de lavage de l'intestin pourrait introduire une cause d'erreur dans les dosages effectués par la méthode de

BAUDOUIN et LEWIN. Mais le phlorizoside est précipité par le nitrate de mercure (LAMBRECHTS, 1937) qui se trouve dans le déféquant utilisé.

Mise à part l'administration de phlorizoside, les expériences ont été conduites exactement de la manière que nous avons décrite dans la partie A de ce chapitre. La température extérieure était toujours de 20° C. Nous avons pesé le liquide restant dans l'intestin et dosé la quantité de sucre qu'il contenait. La glycémie des animaux ayant absorbé du glucose a été également mesurée.

II) Résultats

1° Influence du phlorizoside sur l'absorption du glucose.

Dans un premier groupe d'expériences mettant en œuvre 38 animaux, nous avons étudié l'absorption intestinale du glucose à partir de six solutions de concentrations différentes et contenant respectivement, outre 0,02 molécules de phlorizoside par litre, 0,11, 0,22, 0,44, 0,58, 0,67 et 1,03 molécules grammes de glucose par litre. Les résultats

TABLEAU 24.
INFLUENCE DU PHLORIZOSIDE
SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DE GLUCOSE

Série N°	Nombre d'animaux	Concentration du glucose au temps 0 (moles p. litre)	Concentration du glucose après 15 heures (moles p. litre)	Poids de liquide dans l'intestin (g)	Glycémie (moles p. litre)	Glucose absorbé (moles)	Ecart type
I	6	0,11	0,049	1,17	0,0008	$0,07 \cdot 10^{-4}$	0,05.10
II	8	0,22	0,062	2,38	0,0014	$0,20 \cdot 10^{-4}$	0,12.10
III	6	0,44	0,057	3,52	0,0040	$1,28 \cdot 10^{-4}$	0,62.10
IV	6	0,58	0,027	2,95	0,0039	$3,43 \cdot 10^{-4}$	0,64.10
V	6	0,67	0,021	2,55	0,0047	$4,57 \cdot 10^{-4}$	0,17.10
VI	6	1,03	0,011	2,20	0,0034	$7,49 \cdot 10^{-4}$	0,14.10
VII	6	0,11	0,039	1,53	0,0023	$0,21 \cdot 10^{-4}$	0,19.10
VIII	5	0,21	0,066	2,52	0,0039	$0,37 \cdot 10^{-4}$	0,18.10
IX	4	0,43	0,059	2,91	0,0036	$1,45 \cdot 10^{-4}$	0,50.10
X	5	0,61	0,019	2,38	0,0048	$4,12 \cdot 10^{-4}$	0,16.10
XI	6	1,04	0,018	1,89	0,0102	$7,39 \cdot 10^{-4}$	0,11.10

obtenus sont réunis dans le tableau 24, séries I à VI. Dans un deuxième groupe d'expériences, mettant en œuvre 26 animaux qui avaient reçu une suspension huileuse de phlorizoside en injection sous-cutanée, nous avons étudié l'absorption intestinale de cinq solutions différentes contenant respectivement 0,11, 0,21, 0,43, 0,61 et 1,04 molécules de glucose par litre. Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau 24, séries VII à XI.

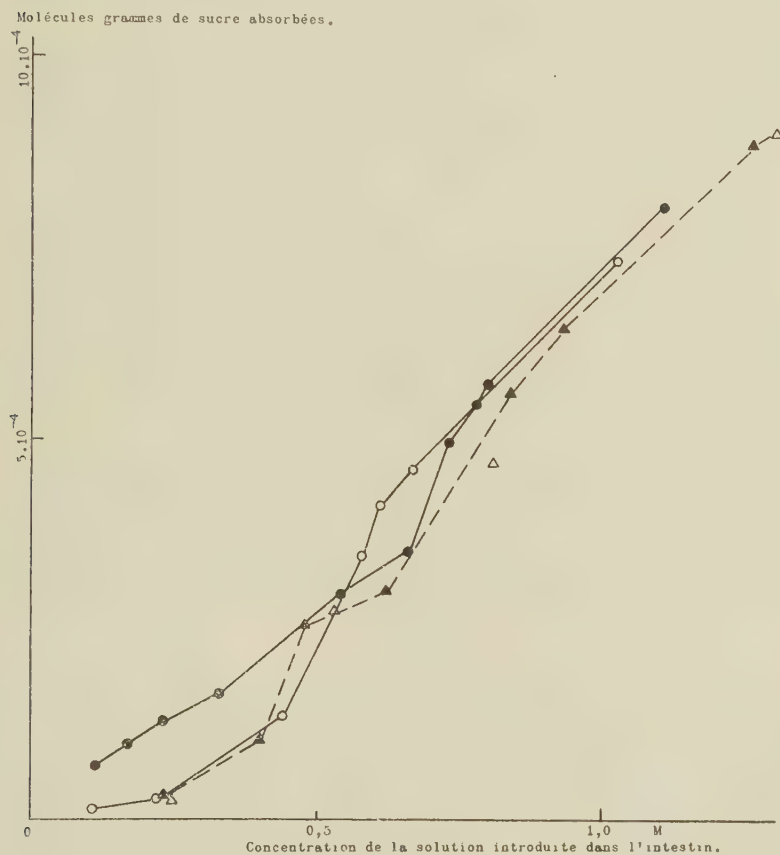


FIGURE 12. Absorption intestinale du glucose et de l'arabinose chez *Rana esculenta* normale et intoxiquée par le phlorizoside.

I ● — Glucose.

(▲ --- Arabinose.

II O — Glucose et phlorizoside.

III } Δ — Arabinose et phlorizoside.

a) *Glucose absorbé.*

L'examen de ce tableau montre que le mode d'administration du phlorizoside n'a pas d'influence sur les résultats.

A la suite de cette constatation, nous avons fait la moyenne des quantités de glucose absorbées après l'introduction de solutions contenant ce sucre à des taux identiques. Les valeurs trouvées sont représentées graphiquement dans la figure 12, courbe II. Les résultats sont exprimés en molécules grammes de sucre absorbées en fonction de la concentration moléculaire de la solution de sucre utilisée. Nous avons reproduit sur cette figure les quantités de glucose (courbe I) et les quantités d'arabinose (courbe III) absorbées en l'absence de phlorizoside.

L'examen de la figure 12 montre que la vitesse d'absorption du glucose chez l'animal ayant reçu du phlorizoside, est comparable à la vitesse d'absorption de l'arabinose à toutes les concentrations utilisées. Si le taux de la solution de glucose employée est inférieur à 0,44 molécules par litre, la vitesse de l'absorption du glucose est très ralentie par le phlorizoside (courbes I et II). La concentration critique du glucose dans la courbe II est de 0,44 molécules par litre. Au-dessus de cette valeur, l'absorption du glucose s'accélère très rapidement et les deux courbes I et II d'absorption du glucose se confondent. Elles rejoignent d'ailleurs les courbes d'absorption de l'arabinose chez l'animal ayant reçu ou non du phlorizoside.

b) *Passage de l'eau dans l'intestin.*

À la fin des expériences, des quantités importantes de liquide sont retrouvées dans l'intestin. Si on compare ces quantités, indiquées dans le tableau 24, à celles qui ont été mesurées chez la grenouille normale (tableau 17), on constate que la présence de phlorizoside ne semble pas avoir d'action sur ce phénomène.

c) *Glycémie.*

La valeur de la glycémie est d'autant plus importante que la quantité de glucose absorbée est plus élevée. Néanmoins, si on compare la glycémie d'un lot d'animaux normaux et la glycémie d'un lot d'animaux soumis à l'action du phlorizoside, ayant absorbé la même quantité de glucose, on constate que la glycémie du deuxième lot est inférieure à la glycémie du premier (tableaux 17 et 24). Ceci s'explique par le fait que le phlorizoside agit au niveau des tubes contournés du rein pour inhiber la réabsorption du glucose ; ce phénomène, bien connu chez les mammifères, a été mis en évidence chez les amphibiens par WALKER et HUDSON (1937).

2° Influence du phlorizoside sur l'absorption de l'arabinose.

Nous avons étudié l'absorption intestinale de quatre solutions contenant respectivement 0,24, 0,53, 0,81 et 1,31 molécules d'arabinose par litre et 0,02 molécules de phlorizoside par litre. Ces expériences ont nécessité la mise en œuvre de 23 animaux. Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau 25. Les quantités de sucre absorbées ont été représentées dans la figure 12 par des triangles blancs. Ces points se trouvent placés exactement sur la courbe représentant l'absorption de l'arabinose en fonction de la concentration chez l'animal normal. Le phlorizoside n'a donc aucun effet sur la vitesse de l'absorption intestinale de l'arabinose chez la grenouille, quelle que soit la concentration utilisée.

TABLEAU 25.

INFLUENCE DU PHLORIZOSIDE SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DE L'ARABINOSE

Série N°	Nombre d'animaux	Concentration de l'arabinose au temps 0 (moles p. litre)	Concentration de l'arabinose après 15 heures (moles p. litre)	Poids de liquide dans l'intestin (g)	Arabinose absorbé (moles)	Ecart type
I	6	0,24	0,061	2,30	$0,29 \cdot 10^{-4}$	$0,11 \cdot 10^{-4}$
II	5	0,53	0,045	2,58	$2,72 \cdot 10^{-4}$	$0,95 \cdot 10^{-4}$
III	6	0,81	0,041	2,84	$4,62 \cdot 10^{-4}$	$1,22 \cdot 10^{-4}$
IV	6	1,31	0,032	2,36	$9,04 \cdot 10^{-4}$	$0,32 \cdot 10^{-4}$

III) Discussion des résultats

Lorsque les réactions enzymatiques qui favorisent le transit actif du glucose à travers la muqueuse intestinale sont inhibées par le phlorizoside, la concentration agit sur la vitesse de l'absorption du glucose exactement comme sur la vitesse de l'absorption de l'arabinose. Ces faits confirment les résultats énoncés dans le chapitre II, c'est-à-dire que chez la Grenouille, l'absorption intestinale de l'arabinose obéit à une diffusion pure. Les courbes I et II de la figure 12, dans les parties correspondant à des concentrations inférieures à 0,45 molécules par litre, mettent en évidence ce que nous avons supposé en discutant les premiers résultats exposés dans ce chapitre. La courbe II représente la part jouée par la diffusion dans l'absorption intestinale, la quantité du glucose passant par diffusion

étant proportionnelle à la concentration de la solution utilisée. L'écart qui existe entre les courbes I et II représente la part jouée par le transit actif. La quantité de glucose traversant la paroi intestinale de cette manière est constante quelle que soit la concentration de glucose utilisée. Sa valeur correspond à la capacité maximum de l'action enzymatique pendant 15 h.; elle est de l'ordre de 10^{-4} molécules grammes. La muqueuse intestinale, dans sa totalité, fait donc entrer un milligramme de glucose en une heure et à 20° C, dans un cycle enzymatique. Une interprétation semblable de la figure 8 permet de penser que la muqueuse totale du Rat transforme aussi 150 milligrammes de glucose dans le même temps, à 37° C.

La présence de phlorizoside n'a pas d'action sur la vitesse de l'absorption aux concentrations supérieures à 0,66 molaires. Ce n'est donc pas un processus enzymatique du type phosphorylation-déphosphorylation qui accélère dans ce cas le passage du glucose. Chez l'animal intoxiqué par le phlorizoside, la paroi intestinale est congestionnée et la muqueuse a le même aspect desquamé que chez l'animal non intoxiqué.

Il faut encore signaler un phénomène qui ressort de l'examen de la figure 12. En présence de phlorizoside, la concentration critique du glucose est inférieure à la valeur qu'elle a chez les animaux normaux. Elle est voisine de 0,5 molécules par litre. Il semblerait donc que le fonctionnement normal de l'équipement enzymatique de la muqueuse intestinale, mis en jeu par le transit du glucose lui permet de mieux résister à l'action agressive des solutions hypertoniques.

E. — INFLUENCE DU PHLORIZOSIDE SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE ET DE L'ARABINOSE A DIFFERENTES CONCENTRATIONS CHEZ L'ANIMAL REFROIDI

Dans les expériences précédentes, nous avons inhibé les processus enzymatiques intervenant dans l'absorption intestinale du glucose de deux manières : l'abaissement de la température et l'intoxication par le phlorizoside. Nous avons constaté que ces deux agents, physique et chimique, ne modifient pas de la même manière la quantité de glucose absorbée en fonction du taux de ce sucre dans l'intestin. Les différences observées sont particulièrement sensibles si on utilise des solutions de glucose concentrées. Dans

ce cas, la courbe représentant l'absorption du glucose chez les animaux soumis à l'influence du phlorizoside, est confondue avec la courbe représentant l'absorption du glucose chez les animaux normaux. Par contre, si les expériences sont faites à 2° C, les quantités de glucose absorbées sont moins importantes que chez les grenouilles intoxiquées.

Il était donc intéressant, pour terminer ce travail, d'étudier l'action simultanée de ces deux facteurs.

I) Conditions expérimentales

Nous avons opéré de la manière décrite dans la partie A de ce chapitre, en administrant le phlorizoside par voie intestinale.

Les animaux étaient placés dans une chambre froide maintenue à 2° pendant toute la durée des expériences.

II) Résultats

1° Absorption intestinale du glucose.

Nous avons utilisé cinq solutions contenant respectivement 0,20, 0,42, 0,62, 0,84 et 1,04 molécules grammes de glucose et 0,02 molécules grammes de phlorizoside par litre. Ces expériences ont mis en œuvre 29 animaux. Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau 26. Ils sont représentés graphiquement dans la figure 13. Nous avons reproduit, dans cette figure, la courbe caractérisant l'absorption du glucose en fonction de la concentration lorsque la Grenouille est placée à 2° C. Ces deux courbes sont

TABLEAU 26.

INFLUENCE DU PHLORIZOSIDE SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU GLUCOSE CHEZ L'ANIMAL REFROIDI

Série N°	Nombre d'animaux	Concentration du glucose au temps 0 (moles p. litre)	Concentration du glucose après 15 heures (moles p. litre)	Poids de liquide dans l'intestin (g)	Glycémie (moles p. litre)	Glucose absorbé (moles)	Soart type
I	6	0,20	0,09	1,69	0,0024	0	0
II	6	0,42	0,14	2,12	0,0036	$0,39 \cdot 10^{-4}$	$0,35 \cdot 10^{-4}$
III	5	0,62	0,15	2,41	0,0052	$1,04 \cdot 10^{-4}$	$0,41 \cdot 10^{-4}$
IV	6	0,84	0,17	2,65	0,0082	$2,06 \cdot 10^{-4}$	$0,78 \cdot 10^{-4}$
V	6	1,04	0,16	2,68	0,00159	$3,57 \cdot 10^{-4}$	$0,46 \cdot 10^{-4}$

TABLEAU 27.

*INFLUENCE DU PHLORIZOSIDE
SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DE L'ARABINOSE
CHEZ L'ANIMAL REFROIDI*

Série N°	Nombre d'animaux	Concentration de l'arabinose au temps 0 (moles p. litre)	Concentration de l'arabinose après 15 h (moles p. litre)	Poids de liquide dans l'intestin (g)	Arabinose absorbé (moles)	Ecart type
I	6	0,22	0,08	1,95	$0,15 \cdot 10^{-4}$	$0,14 \cdot 10^{-4}$
II	6	0,81	0,17	2,43	$2,12 \cdot 10^{-4}$	$0,31 \cdot 10^{-4}$
III	6	1,31	0,16	2,48	$6,04 \cdot 10^{-4}$	$1,37 \cdot 10^{-4}$

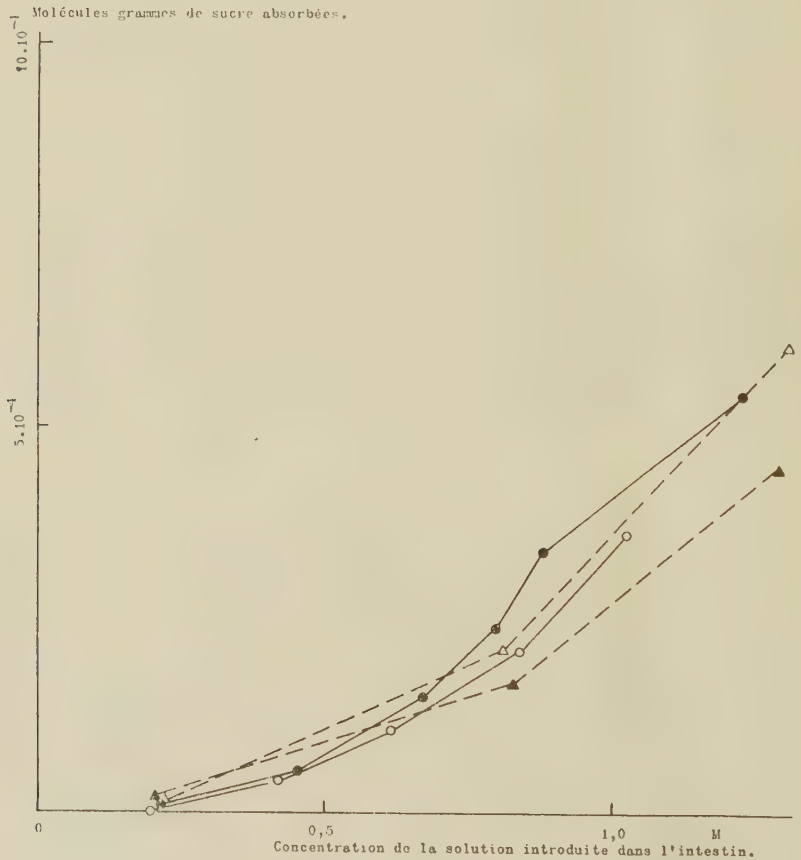


FIGURE 13. Absorption intestinale du glucose chez *Rana esculenta* normale et intoxiquée par le phlorizoside. Influence du froid.

● — Glucose, 2°C. ▲ — Arabinose, 2°C.
 ○ — Glucose et phlorizoside, 2°C. △ — Arabinose et phlorizoside, 2°C.

pratiquement confondues. Le phlorizoside ne semble donc pas avoir d'influence sur l'absorption du glucose lorsque son action s'ajoute à celle du froid.

2° *Absorption intestinale de l'arabinose.*

Nous avons utilisé trois solutions contenant respectivement 0,22, 0,81 et 1,31 molécules d'arabinose et 0,02 molécules de phlorizoside par litre. Ces expériences ont nécessité l'utilisation de 18 grenouilles. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 27. Leur représentation graphique est donnée dans la figure 13. Dans cette figure, nous avons introduit, en outre, les quantités d'arabinose absorbées chez l'animal refroidi, mais non soumis au phlorizoside. L'examen de ces courbes permet de constater que le phlorizoside n'a pas d'action sur la vitesse de l'absorption de l'arabinose chez l'animal refroidi.

III). Discussion des résultats

Les quatre courbes réunies dans la figure 13 sont pratiquement confondues. Elles représentent le minimum d'absorption intestinale obtenu pour chaque concentration utilisée. Ces résultats permettent donc de penser que les réactions enzymatiques favorisant le transit actif du glucose chez la Grenouille sont complètement inhibées à 2°, puisque, dans ces conditions, le phlorizoside est sans effet sur ce transit.

F. — CONCLUSIONS

On peut tirer, de l'ensemble de ce chapitre, un certain nombre de conclusions générales sur les mécanismes intervenant dans l'absorption intestinale des oses, chez la Grenouille. L'augmentation de la concentration des solutions de sucre introduites dans l'intestin accélère l'absorption intestinale du glucose, du galactose, du xylosé et de l'arabinose. Ces sucres traversent la muqueuse intestinale par un mécanisme « passif » de diffusion. La quantité de sucre absorbée ainsi est la même pour les quatre oses ; elle est d'autant plus importante que la concentration initiale dans la lumière de l'intestin est plus élevée. De plus, une quantité sensiblement égale de glucose et de galactose est absorbée par un processus « actif », faisant intervenir des réactions enzymatiques dans les cellules épithéliales. La quantité de glucose ou de galactose absorbée par cette forme de transit est indépendante du taux de la solution

de sucre initial. Une petite quantité de xylose semble absorbée par un processus analogue. La différence de grandeur du transit actif du glucose et du xylose laisse supposer que les réactions enzymatiques qui entrent en jeu ne sont pas les mêmes dans les deux cas.

Le transit actif du glucose est pratiquement nul à 2° C. La vitesse de diffusion est légèrement diminuée à cette température.

Au-dessus d'une concentration que nous avons appelée concentration critique, les solutions de sucres modifient le fonctionnement normal de la muqueuse intestinale. Les différences osmotiques entre le sang et le liquide intestinal ont un effet analogue à celui des purgatifs salins. Les mouvements d'eau très importants qui en résultent entraînent des troubles circulatoires locaux pouvant aboutir à des lésions de l'épithélium intestinal. Cette concentration critique n'est pas la même pour tous les sucres. Si elle était produite uniquement par la différence osmotique entre l'intérieur et l'extérieur des cellules épithéliales, elle aurait la même valeur pour le glucose et le galactose qui sont absorbés à la même vitesse. Le glucose semble retarder l'effet agressif des solutions hypertoniques.

Chez l'animal refroidi à 2° C, la muqueuse intestinale est moins sensible à l'action des solutions fortement hypertoniques. Pour des concentrations supérieures aux concentrations critiques, tous les sucres sont absorbés à la même vitesse.

Deuxième Partie

**Passage du glucose
au travers de l'intestin isolé
et perfusé**

CHAPITRE I

But de ces recherches

Dans la première partie de ce travail, nous avons étudié l'influence de quelques facteurs physiques sur l'absorption intestinale des oses chez la Grenouille entière. Ces expériences nous ont permis de connaître le comportement de la muqueuse intestinale « in situ ». Nous avons vu, au cours de cette étude, que certaines conditions extérieures auxquelles est soumis l'animal entier, comme les modifications de température ou des tensions gazeuses, agissent, certes, directement au niveau de l'intestin, mais peuvent aussi entraîner des troubles fonctionnels généraux susceptibles de modifier indirectement l'absorption intestinale. Les modifications apportées au liquide introduit dans l'intestin, dans le but d'étudier l'influence du pH ou de la concentration en sucre, peuvent entraîner des troubles circulatoires, comme nous l'avons montré dans le chapitre 5, troubles susceptibles de modifier les pressions osmotiques et hydrostatiques s'exerçant de chaque côté de l'épithélium intestinal.

Etant donné que nous avons entrepris d'étudier l'influence de facteurs physiques sur l'absorption intestinale, il nous a paru indispensable de chercher à placer l'intestin dans des conditions de fonctionnement bien déterminées. C'est la raison pour laquelle nous avons étudié le transit du glucose sur l'intestin isolé et perfusé. Cette technique permet d'éliminer les facteurs suivants, dont l'influence sur l'absorption intestinale des sucres est bien connue :

- a) Modifications du liquide intestinal au cours des expériences.
- b) Modifications de la pression capillaire.
- c) Influence du système nerveux central.
- d) Facteurs humoraux.
- e) Facteurs endocriniens.

a) Modifications du liquide intestinal au cours des expériences.

La technique que nous avons employée pour étudier l'absorption intestinale *in situ* ne permet pas de maintenir constantes les propriétés physico-chimiques de la solution introduite dans l'intestin pendant toute la durée des expériences. A mesure que du glucose est absorbé, la concentration du liquide intestinal varie. Nous avons montré, de plus, que le pH de la solution peut être rapidement modifié. La vitesse de l'absorption des sucres, qui dépend de ces facteurs, varie donc d'un instant à l'autre. La mesure de la quantité de sucre absorbée pendant un temps déterminé traduit la résultante des vitesses réelles de passage à chaque instant. Cette grandeur a une valeur relative et permet de comparer deux expériences. Elle n'a aucune valeur absolue.

Pour que les conditions physico-chimiques des expériences soient constantes, il est nécessaire que le liquide contenu dans la lumière de l'intestin soit perpétuellement renouvelé. Il est impossible de réaliser de telles conditions pendant quinze heures chez un animal vivant. Il est possible, par contre, de perfuser un intestin isolé. Si la quantité de liquide qui circule dans l'intestin est suffisamment grande, les modifications apportées par des échanges d'eau et de substances solubles au niveau de l'épithélium intestinal sont négligeables et la concentration de la solution, ainsi que son pH, demeureront constants

b) Modifications de la circulation capillaire.

Les modifications de la circulation dans les villosités sont susceptibles de retentir sur l'absorption intestinale. On sait, en particulier, que les substances qui produisent un état de collapsus circulatoire périphérique, comme l'histamine et l'adénosine triphosphate de sodium ou de calcium, entravent considérablement l'absorption du glucose chez le Rat (CORDIER et PÉRÈS, 1950 ; CORDIER, PÉRÈS et GUILLEMAUD, 1953 ; CORDIER et PÉRÈS, 1953). L'asphyxie par stase qui s'établit au niveau des cellules des villosités diminue l'activité des enzymes intervenant dans l'absorption préférentielle des oses. BEAN et SIDKY (1957) ont montré d'autre part, qu'un abaissement de la tension d'oxygène entraîne une augmentation du débit sanguin dans une anse intestinale perfusée.

Les conditions dans lesquelles nous avons étudié l'absorption intestinale au cours des chapitres précédents ont

peut-être une influence plus ou moins grande sur le réseau capillaire de l'intestin. Il est possible qu'il en résulte des variations entre les pressions hydrostatiques qui s'exercent de chaque côté de la muqueuse intestinale. Avec l'intestin isolé, on est à l'abri de toute fluctuation dans le système circulatoire.

c) Influence du système nerveux central.

L'influence du système nerveux central sur l'absorption intestinale a été peu étudiée. Cependant, elle a été mise en évidence en 1911 par CHAMPY. Cet auteur a montré que l'absorption intestinale du glucose est ralentie chez la Grenouille par la destruction de la moelle. Cette action n'est pas due entièrement à la baisse de pression artérielle consécutive à la destruction de la moelle.

Quelques travaux (LOBACHEV et SAVVATEEW, 1952 ; KOURTZINE, 1956 ; IVANOV, 1958) mettent en évidence l'influence des hémisphères cérébraux sur l'absorption intestinale. Ceux d'IVANOV, en particulier, montrent que l'absorption intestinale du glucose est ralentie chez la Grenouille décérébrée.

d) Facteurs humoraux.

L'influence du système nerveux neuro-végétatif sur l'absorption intestinale des sucres est mieux connue. On sait qu'une excitation du nerf splanchnique accélère l'absorption du glucose. D'une manière générale, l'injection d'une substance sympathicomimétique a une action analogue. Au contraire, l'excitation du pneumogastrique, comme l'injection d'une substance parasymphathicomimétique, ralentit l'absorption du glucose. Ces résultats ont été mis en évidence chez la Grenouille (GELLHORN et NORTHRUP, 1933 a : 1933 b) et chez les mammifères (PARRY et NASSET, 1933 ; HORNE, MAC DOUGALL et MAGEE, 1934 ; LUDANY, CSERVENY et DSOKEBIN, 1944 ; HUIDOBRO, VALDES et DAVILA, 1948 ; WIX, FEKETE et HORVATH, 1951).

e) Facteurs endocriniens.

L'intervention de diverses hormones dans la régulation du métabolisme glucidique est bien connue et le rôle de ces hormones dans l'absorption intestinale a suscité de très nombreux travaux. Une mise au point de l'ensemble

des connaissances actuelles sur ce sujet a été faite par CORDIER (1956).

D'une manière générale, on sait que la surrenalectomie est suivie d'une diminution de la vitesse d'absorption du glucose et du galactose. Le transit des autres hexoses et des pentoses ne semble pas modifié. Ces résultats ont été obtenus chez le Chat, le Rat et la Grenouille par WILBRANDT et LENGYELL (1953), LASZT et VERZAR (1937), JUDOVITS et VERZAR (1937), ISSEKUTZ, LASZT et VERZAR (1937), DEUEL, HALLMANN, MURRAY et SAMUELS (1937), MINIBECK (1939), ALTHAUSEN, ANDERSON et STOCKHOLM (1939), MINIBECK et VERZAR (1939), HAMAR (1940), CLARCK et MAC KAY (1942), SOULAIRAC (1946), CAPPELLI (1952), VOGEL (1953), KUJALOVA et FABRY (1958).

Les travaux d'ALTHAUSEN et de ses collaborateurs ont montré que l'extirpation des glandes thyroïdes diminue l'absorption intestinale du glucose (ALTHAUSEN et STOCKHOLM, 1938 ; ALTHAUSEN, STOCKHOLM et ANDERSON, 1939 ; ALTHAUSEN, 1948 ; ALTHAUSEN, 1949). Chez le Rat normal, l'hormone thyroïdienne administrée à une dose suffisante pour augmenter le métabolisme de base de 50 p. 100 produit une augmentation importante de l'absorption intestinale du glucose et du galactose (GRAUER, STARKEY et SAIER, 1942 ; SOULAIRAC, 1947 a ; 1947 b ; BOGDANOV et LIPNER, 1952).

De nombreuses expériences ont montré que l'hypophysectomie diminue l'absorption intestinale du glucose (PHILLIPS et ROBB, 1934 ; FITZGERALD, LASZT et VERZAR, 1938 ; ALTHAUSEN, STOCKHOLM et ANDERSON, 1939 ; MINIBECK, 1939 ; SOULAIRAC, 1947 a ; ALTHAUSEN, 1948 ; 1949 ; VOGEL, 1953). L'administration d'extraits antéhypophysaires aux rats hypophysectomisés n'augmente pas l'absorption intestinale, même si l'administration est suffisamment prolongée pour corriger les autres troubles du métabolisme glucidique. Chez ces animaux, de petites quantités de thyroxine (10 μ g) rétablissent un transit de glucose normal (RUSSEL, 1938). Les travaux de GYOKOSSY, KERTAI et LUDANY (1955) montrent que l'A.C.T.H. accélère l'absorption intestinale du glucose.

Depuis les travaux de PAULS et DRURY (1942), montrant que la pancréatectomie augmente l'absorption intestinale du glucose, plusieurs chercheurs ont étudié le mécanisme de l'action de l'insuline sur le transit actif. Certains auteurs ont constaté que l'injection d'insuline accélère l'absorption du glucose (MAC KAY et CLARK, 1941 ; SOULAIRAC, 1947 a ; SOULAIRAC et COLAS, 1949 ; HORVATH et WIX, 1951 ; WIX, BONTA, GYORGY et FEKETE, 1952 ; LOURAU, 1953). Chez le Rat rendu diabétique par l'alloxane, l'insuline rétablit une

absorption intestinale normale (LASZT et VOGEL, 1946 ; SOLS, VIDAL et LARRALDE, 1948). Tous les auteurs que nous venons de citer ont opéré chez le Rat ou chez le Cobaye. VOGEL (1953) par contre, n'a observé aucune action des fortes doses d'insuline sur le transit du glucose chez la Grenouille.

Un grand nombre d'expérimentateurs ont étudié la perméabilité de l'intestin isolé du Rat ou du Cobaye. Nous aurons l'occasion, au cours des chapitres suivants, d'analyser leurs résultats. Les seules mesures de vitesse de passage du glucose à travers l'intestin de Grenouille ont été faites par VOGEL (1953). C'est la raison pour laquelle nous avons étudié :

1° L'influence de la température sur la perméabilité au glucose d'une portion d'intestin isolé et perfusé de Grenouille.

2° L'influence de la concentration du glucose sur la perméabilité de cette préparation.

3° Nous avons repris cette deuxième série d'expériences en introduisant du phlorizoside dans le liquide de perfusion.

CHAPITRE II

Méthode employée

A. — PRINCIPE DE LA METHODE

Pour perfuser l'intestin isolé, nous avons utilisé la technique décrite par DARLINGTON et QUASTEL (1953). Cette méthode, dans son principe, est identique à celle utilisée par FISHER et PARSONS (1949) et par leurs collaborateurs. WILSON (1956 b) a aussi adopté un dispositif comparable, après avoir étudié pendant plusieurs années, l'absorption du glucose à travers de petits sacs faits d'une anse intestinale retournée et remplie de liquide (WILSON et WISEMAN, 1954 a). SMYTH et TAYLOR (1957) ont adopté ce principe, mais ils ont construit un appareil légèrement différent.

La méthode consiste à perfuser avec une solution sucrée bien oxygénée un intestin fraîchement isolé, plongé dans une solution saline de même tonicité que le milieu intérieur de la Grenouille. L'appareil utilisé nécessite donc la présence de deux circulations de liquide indépendantes. Ces deux solutions sont récupérées dans des réservoirs d'où elles sont entraînées par du gaz sous pression à l'intérieur et à l'extérieur de l'intestin. Ce gaz contient de l'oxygène et assure ainsi l'oxygénation des deux milieux.

Cette technique répond donc exactement aux fins que nous nous proposons au début de cette étude.

1° Il est possible d'utiliser les quantités de solutions que l'on jugera nécessaires.

2° Les liquides qui baignent l'intestin assurent son oxygénation.

3° Les solutions pourront être utilisées aux températures désirées.

4° La vitesse de passage des substances étudiées à travers la paroi de l'intestin peut être mesurée à chaque ins-

tant. Il suffit, pour cela, de doser la quantité de substance dissoute dans des échantillons prélevés dans le milieu intérieur et dans le milieu extérieur.

B. — DESCRIPTION DE L'APPAREIL

L'appareil de perfusion que nous avons utilisé est représenté dans la figure 14. DARLINGTON et QUASTEL (1953) ont décrit ce dispositif expérimental et ils l'ont utilisé pour perfuser des intestins de Cobayes en survie. Nous aurions pu l'utiliser tel qu'il était décrit pour perfuser l'intestin de Grenouille. Nous y avons apporté seulement deux transformations minimes. Les tubes de verre sur lesquels on ligature l'intestin ont été effilés et terminés par deux petites olives. Nous avons, de plus, introduit un dispositif simple permettant de maintenir l'intestin à la température souhaitée pour les expériences.

Le schéma de l'appareil (figure 14) montre que le liquide de perfusion passe d'un réservoir cylindrique A dans un tube C, remonte dans le tube D et vient au contact de l'air atmosphérique dans le petit entonnoir E. De cet entonnoir, il passe dans le tube F qui est en connexion avec le segment intestinal H. Après avoir traversé l'intestin, il revient au réservoir A par un tube de verre I. La partie inférieure du réservoir A est fermée par un bouchon de caoutchouc et un robinet de verre L. Ce robinet sert à recueillir le liquide de perfusion à la fin des expériences. Le volume du circuit est voisin de 90 cm³.

L'intestin est plongé dans un réservoir cylindrique M, rempli d'une solution qui baigne la paroi séreuse. Cette solution, ou liquide extérieur, passe du réservoir M dans des tubes de verre (N, O) jusqu'au petit entonnoir P où il est en contact avec l'air atmosphérique. De là, il redescend dans un tube Q, passe à travers un robinet à trois voies R et revient au réservoir M. Le robinet R sert aussi à recueillir le liquide extérieur à la fin des expériences. Le volume de ce circuit est voisin de 90 cm³.

Le mouvement continu du liquide dans chaque circuit est assuré de la manière suivante. Du carbogène (5 p. 100 CO₂ et 95 p. 100 O₂) sous pression pénètre dans les tubes T et U. Il s'échappe de l'appareil vers l'air libre par les tubes D et O et les entonnoirs E et P. La forme des tubes D et O a été étudiée de manière à ce que le gaz entraîne le liquide circulant dans ces tubes vers les entonnoirs. De cette manière, le niveau de liquide s'élève dans

les entonnoirs E et P, ce qui tend à faire remonter les solutions dans les tubes C et N. Le mouvement régulier du liquide est ainsi assuré.

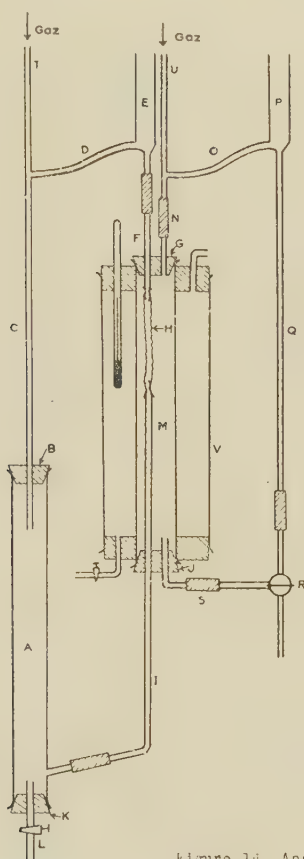


Figure 14. Appareil utilisé pour la perfusion de l'intestin isolé en survie

Echelle: 2/5.

Il y a donc deux circulations de liquides indépendantes. Il ne peut y avoir d'échanges entre ces deux liquides qu'au travers de la paroi intestinale.

Le réservoir M est entouré par un large cylindre de verre V fermé à ses deux extrémités par des bouchons de caoutchouc. Il permet de maintenir autour du réservoir M une circulation d'eau qui assure la constance de la température du liquide extérieur. Un thermomètre plongé dans cette eau indique la température de l'expérience.

C. — TECHNIQUE OPERATOIRE

L'animal est fixé sur une planchette. L'intestin entier est prélevé rapidement et placé dans une capsule contenant la solution qui est utilisée comme liquide extérieur dans les expériences. On sectionne soigneusement les parties du mésentère qui ont été entraînées avec l'intestin, de façon à ce que la préparation puisse s'allonger complètement. On prélève alors, à partir du pylore, une anse intestinale longue d'environ 12 cm. Cette portion est montée sur l'appareil en prenant soin de respecter le sens normal de circulation du liquide dans le tube digestif « in situ ».

La partie de l'anse la plus éloignée du pylore est fixée sur l'extrémité du tube I. L'organe est introduit dans le réservoir M, fermé par le bouchon de caoutchouc J. L'autre extrémité de l'intestin est ligaturée sur l'olive du tube F et le bouchon G est mis en place sur le réservoir M. On fait alors glisser le tube I à l'intérieur du bouchon J, de manière à ce que l'anse intestinale ne présente pas de courbure, sans être distendue. L'appareil est alors assemblé complètement.

Le liquide extérieur est introduit dans l'entonnoir P. Pour que l'appareil se remplisse sans difficulté, il faut que le liquide passe directement dans le tube Q et non pas dans le tube O. De cette manière, l'air qui remplit le réservoir M s'échappe aisément par les tubes N et U. Lorsque le liquide affleure la ligature inférieure de l'intestin, on introduit la solution de perfusion par l'entonnoir E. On remplit complètement cette circulation en évitant de laisser passer du liquide dans le tube D. On complète alors le circuit extérieur de l'intestin. Les tubes T et U sont reliés à la bouteille de carbogène, et la pression du gaz est réglée de manière à obtenir un bulle à bulle régulier dans les tubes D et O.

Le niveau des liquides dans les entonnoirs E et P doit être alors complété de manière à ce que le niveau du liquide de perfusion soit plus élevé de un centimètre environ, que le niveau du liquide extérieur. Cette pression hydrostatique de un centimètre est nécessaire pour assurer la circulation du liquide de perfusion dans les étranglements des tubes de verre au niveau des ligatures et dans l'intestin.

Toutes les opérations décrites dans ce chapitre doivent être conduites rapidement. Le temps nécessaire entre le

moment où l'intestin est prélevé et le moment où la perfusion commence est de 9 à 10 minutes, si on a l'habitude de manipuler l'appareil.

D. — SOLUTIONS UTILISEES

a) Liquide de perfusion.

Nous avons employé des solutions de glucose isotoniques, hypertoniques et hypotoniques par rapport au sérum de la Grenouille. L'anhydride carbonique qui se trouve dans le carbogène, à raison de 5 p. 100, se dissout dans la solution de glucose et l'acidifie légèrement. Pour éviter cette variation de pH, nous ajoutons à la solution sucrée, 420 mg de bicarbonate de sodium par litre. La solution est ainsi légèrement tamponnée et son pH reste voisin de 7,0, malgré le barbotage du mélange de 95 p. 100 d'oxygène et de 5 p. 100 de gaz carbonique.

b) Liquide extérieur.

DARLINGTON et QUASTEL ont utilisé la solution de KREBS et HENSELEIT (1932). Dans ce liquide, les mouvements péristaltiques de l'anse intestinale peuvent être assez énergiques pour gêner la circulation du liquide. On sait que l'intestin isolé reste plus facilement au repos si on supprime le calcium du milieu dans lequel il baigne. C'est pour cette raison que DARLINGTON et QUASTEL ont employé une solution saline qui contient : 7,14 g de NaCl, 0,365 g de KCl, 0,167 g de KH_2PO_4 , 0,311 g de MgSO_4 , 7 H_2O et 0,416 g de NaHCO_3 par litre. Nous avons utilisé une solution de composition très voisine, mais légèrement moins concentrée, pour qu'elle soit isotonique du sérum de Grenouille. Cette solution contient 6 g de NaCl, 0,14 g de KCl, 0,30 g de MgSO_4 , 7 H_2O , 0,0115 g de NaH_2PO_4 , H_2O , et 0,42 g de NaHCO_3 par litre. La concentration des différents ions est sensiblement égale à celle qui a été mesurée dans le plasma par CONWAY (1945). Le pH de cette solution est voisin de 7 lorsqu'elle est en contact avec le carbogène.

L'absence de calcium dans cette solution doit favoriser l'absorption intestinale. On sait, en effet, que l'ion calcium ralentit l'absorption du glucose (MAGEE et SEN,

1931 ; MAC DOUGALL, 1935 ; LUDANY, SÛTO et CSERVENY, 1944). L'action du potassium, au contraire, est antagoniste de celle du calcium. Il favorise l'absorption du glucose (GELLHORN et SKUPA, 1933 ; GARDNER et BURGET, 1938).

E. — DOSAGE DU GLUCOSE

a) Prélèvement des échantillons.

Pour connaître la quantité de glucose qui a traversé la paroi intestinale, nous avons prélevé des échantillons de liquide extérieur 90 minutes, puis 3 heures après le début de l'expérience. Pour cela, deux ou cinq centimètres cubes de liquide sont prélevés dans l'entonnoir P, et immédiatement remplacés par une quantité identique de liquide extérieur.

Le liquide prélevé est recueilli dans un tube à essais et complété à cinq centimètres cubes avec la solution saline isotonique.

b) Dosage du glucose.

Les échantillons prélevés contenaient, dans certains cas, des quantités très faibles de glucose, de l'ordre de 10 microgrammes, nécessitant l'emploi d'une méthode de dosage plus sensible que celle de BAUDOIN et LEWIN. C'est la raison pour laquelle nous avons utilisé la méthode colorimétrique de NELSON (1944) pour doser le glucose. Nous avons dû apporter une légère modification à la méthode indiquée pour déféquer les échantillons. Le présence de bicarbonate de sodium dans le milieu nous a obligée à ajouter à l'échantillon de liquide extérieur un peu plus de solution d'hydroxyde de baryum que la quantité indiquée par NELSON, de manière à ce que le sulfate de baryum précipite dans de bonnes conditions. Nous avons opéré de la manière suivante : 0,6 cm³ d'hydroxyde de baryum 0,3 N, puis 0,5 cm³ de sulfate de zinc à 5 p. 100 sont ajoutés aux cinq centimètres cubes prélevés dans la circulation extérieure. Le glucose est dosé sur le filtrat par la méthode de NELSON. Nous avons utilisé, pour les mesures, l'électrophotomètre de MEUNIER (1935). Dans tous les cas, l'écran choisi est le même. Sa courbe de transmission passe par

un maximum pour les longueurs d'onde voisines de $650\text{ m}\mu$ (écran n° 65).

c) Expression des résultats.

Pour calculer la quantité totale de glucose qui a traversé la paroi de l'intestin, il était nécessaire de connaître le volume exact du liquide extérieur. Dans ce but, la totalité du liquide extérieur est recueillie dans une éprouvette graduée à la fin de l'expérience. Nous avons dû tenir compte de la surface de l'anse intestinale utilisée pour comparer les résultats entre eux. Cette surface a été mesurée à la fin des expériences de la manière suivante. L'anse intestinale est ouverte sur toute sa longueur. Elle est étalée au-dessus d'une bande de papier photographique exposée à la lumière. La surface de l'anse intestinale ainsi enregistrée est déterminée par pesée.

Les résultats sont exprimés en microgrammes de glucose ayant traversé un centimètre carré de surface intestinale en une heure trente minutes ou en trois heures.

CHAPITRE III

Influence de la température sur la perméabilité de l'intestin isolé au glucose

Dans la première partie de ce travail, nous avons mis en évidence l'influence de la température extérieure sur l'absorption intestinale du glucose chez la Grenouille entière. Nous avons montré que toute élévation de température, entre 0° et 30°, accélère l'absorption. La valeur du coefficient thermique Q_{10} est supérieure à 1,5. Les diverses modifications fonctionnelles qui accompagnent les variations de température peuvent retentir sur le transit intestinal, mais elles sont insuffisantes pour expliquer l'importance du phénomène. Néanmoins, leur influence sur l'absorption intestinale du glucose ne doit pas être négligée. C'est la raison pour laquelle nous avons repris cette étude sur l'intestin isolé.

Dans les nombreux travaux qui ont été consacrés au transit des sucres à travers l'intestin isolé du Rat ou du Cobaye, très peu de mesures ont été faites systématiquement à des températures différentes. AUCHINACHIE, MAC LEOD et MAGEE (1930) ont étudié, à des températures comprises entre 0° et 40°, la perméabilité au glucose de l'intestin normal de Rat et de l'intestin préalablement tué par la chaleur. Ces auteurs ont montré qu'une élévation de la température accélère le transit du glucose à travers l'intestin mort ou vivant. Entre 0° et 20°, les vitesses de passage du sucre sont comparables si l'intestin est intact ou mort. Entre 20° et 40°, l'accélération du transit est plus importante pour l'intestin vivant que pour l'intestin mort. Très récemment PFLEGER, JACOBI et RUMMEL (1957) ont étudié l'action de la température sur le transit du glucose à travers une anse intestinale isolée de Cobaye. Ils ont déter-

miné la valeur du coefficient de température. Entre 27° et 37°, Q_{10} est égale à 3.

Il faut encore signaler les travaux de SMYTH et TAYLOR (1956 ; 1957). Ces auteurs ont étudié l'influence de la température sur la vitesse du transit de l'eau à travers une anse intestinale isolée chez le Rat. Ils ont mis en évidence que la paroi de l'intestin est imperméable à l'eau au-dessous de 0° et au-dessus de 50°. Entre ces deux valeurs, l'eau passe à travers l'intestin d'autant plus vite que la température est plus élevée. Ces résultats montrent qu'un contact d'une heure avec une solution dont la température est inférieure à 50° n'altère pas les propriétés physiologiques de l'intestin du Rat.

Comme nous l'avons déjà signalé, l'influence de la température sur la vitesse du transit du glucose à travers l'intestin isolé de Grenouille a été étudiée par VOGEL (1953), mais les résultats de ces expériences sont en désaccord avec les résultats que nous avons obtenus chez l'animal entier. VOGEL a remarqué, au cours d'expériences qui duraient une heure, que le transit du glucose augmente lorsque la température varie de 10° à 20°. Cette augmentation cesse quand la température s'élève au-dessus de 20° jusqu'à 30°. En abordant l'étude de l'intestin isolé, nous avons pensé trouver une explication à la différence relevée entre les résultats de VOGEL sur l'intestin isolé et les résultats que nous avons obtenus chez l'animal entier.

A. Conditions expérimentales.

Nous avons opéré exactement de la manière décrite dans le chapitre précédent. Le liquide de perfusion utilisé est une solution de glucose à 40 g p. 1.000 et de bicarbonate de sodium à 0,42 g p. 1.000. Des échantillons du liquide extérieur sont prélevés en vue de doser le glucose, une heure trente minutes et trois heures après le début de la perfusion. Nous avons maintenu la température constante dans l'appareil grâce à une circulation d'eau autour du réservoir où se trouve l'anse intestinale. De cette manière, nous avons étudié le transit du glucose à 10°, à 20° et à 30°. Plusieurs expériences ont été faites à chacune de ces températures.

B. Résultats.

1° *Transit du glucose à 20° C.*

Les résultats obtenus au cours des onze expériences semblables faites à 20° C sont réunis dans le tableau 28. On peut observer que :

- a) la quantité de glucose passant dans le liquide extérieur est proportionnelle à la durée de l'expérience.
- b) Les résultats des expériences sont très dispersés.

2° *Transit du glucose à 10° C.*

Les résultats obtenus au cours des six expériences semblables faites à 10° C sont réunis dans le tableau 29 et résumés dans le tableau 31. L'examen de ce tableau permet d'observer que :

- a) La quantité de glucose qui passe dans le liquide extérieur est proportionnelle à la durée de l'expérience.
- b) L'abaissement de température de 20° à 10° ralentit le transit du glucose à travers la paroi de l'intestin. La valeur du coefficient thermique Q_{10} est voisine de 2,5 pendant les 90 premières minutes et de 1,9 pendant la seconde partie de l'expérience.

3° *Transit du glucose à 30° C.*

Les résultats obtenus au cours de six expériences semblables faites à 30° C sont réunis dans le tableau 30 et résumés dans le tableau 31. On peut observer que :

- a) A 30° C, la quantité de glucose passant dans le liquide extérieur n'est pas proportionnelle à la durée de l'expérience. Le transit du sucre est beaucoup moins rapide pendant les 90 premières minutes que pendant les 90 minutes suivantes. Au cours de la première partie de l'expérience, 125 μ g de glucose par cm^2 d'intestin ont pénétré dans le liquide extérieur. Au cours de la deuxième partie, de durée identique, 777 μ g de glucose ont pénétré dans le liquide extérieur, c'est-à-dire cinq fois plus.
- b) L'élévation de température de 20° à 30° n'a pas d'influence sur le transit du glucose pendant les 90 minutes qui suivent le début de la perfusion.

TABLEAU 28.

VITESSE DU TRANSIT DU GLUCOSE
A TRAVERS L'INTESTIN ISOLÉ A 20°C

Animal		Surface de l'anse intestinale (cm ²)	Glucose dosé dans le liquide extérieur	
N°	Poids (g)		après 1 h 30 mn (µg/cm ²)	après 3 h (µg/cm ²)
56	40	5,98	63	196
58	80	7,48	388	1 030
73	60	6,26	91	
74	40	5,74	177	220
75	45	7,68	225	261
76	55	7,51	75	88
77	31	5,75	178	299
125	40	5,12	163	273
126	40	5,22	155	204
129	35	5,16	75	310
131	45	5,22	59	66
Moyenne	46	6,10	149	295
Ecart type			97	272

TABLEAU 29.

VITESSE DU TRANSIT DU GLUCOSE
A TRAVERS L'INTESTIN ISOLÉ A 10°C

Animal		Surface de l'anse intestinale (cm ²)	Glucose dosé dans le liquide extérieur	
N°	Poids (g)		après 1 h 30 mn (µg/cm ²)	après 3 h (µg/cm ²)
119	30	5,56	0	28
120	30	5,90	97	226
121	40	6,04	32	67
122	40	5,11	58	145
123	25	4,75	65	82
124	42	5,16	88	252
Moyenne	34	5,42	57	133
Ecart type			36	90

Au contraire, si on prolonge l'expérience, on s'aperçoit que l'élévation de la température accélère le transit du glucose d'une manière considérable. La valeur du coefficient thermique Q_{10} est alors de 5,2.

TABLEAU 30.

*VITESSE DU TRANSIT DU GLUCOSE
A TRAVERS L'INTESTIN ISOLÉ A 30°C*

Animal		Surface de l'anse intestinale (cm ²)	Glucose dosé dans le liquide extérieur	
N°	Poids (g)		après 1 h 30 mn (µg/cm ²)	après 3 h (µg/cm ²)
115	38	7,88	96	635
116	40	5,76	148	567
117	42	6,20	37	1892
127	40	5,96	181	838
128	50	6,19	216	960
130	40	5,97	237	684
Moyenne	41	6,32	152	929
Ecart type			99	493

TABLEAU 31.

*INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE
SUR LE TRANSIT DU GLUCOSE A TRAVERS L'INTESTIN ISOLÉ*

Température de l'enceinte	Nombre d'animaux	Glucose dosé dans le liquide extérieur	
		après 1 h 30 mn (µg/cm ²)	après 3 h (µg/cm ²)
10°C	6	57	133
20°C	11	149	295
30°C	6	152	929

C. Discussion des résultats.

Nous discuterons successivement, d'une part les résultats obtenus à la température du laboratoire, c'est-à-dire à 20° C, d'autre part les modifications apportées à ces résultats par des changements de température.

1° *Transit du glucose à 20° C.*

Il est intéressant, en effet, de comparer les résultats que nous avons obtenus avec ceux de VOGEL (1953). Cet auteur indique que, à 20°, 80 μg de glucose traversent un centimètre carré de paroi intestinale en une heure ; ce résultat est un peu inférieur à la valeur qui peut être calculée à partir des résultats du tableau 28. Dans ce cas, le transit est de 100 μg par cm^2 et par heure. VOGEL introduit dans l'intestin isolé une solution de Ringer et de glucose et non pas une solution de glucose pur. Ce fait est sans doute suffisant pour justifier la différence relevée entre les résultats obtenus par cet auteur et les nôtres.

Le transit du glucose à travers l'intestin isolé peut être comparé à l'absorption intestinale « in situ », telle qu'elle a été mesurée dans les chapitre 2 de la première partie de ce travail. En deux heures, il passe à travers un cm^2 d'intestin isolé 200 μg de glucose environ. La surface intestinale totale est de 10 cm^2 en moyenne. Donc on aurait un transit de 2 mg à travers l'intestin entier. Les résultats obtenus « in vivo » (figure 1) montrent que, à la même température, 4 mg de glucose ont disparu de la lumière de l'intestin, deux heures après l'injection d'une solution sucrée. Il semble donc que le transit du glucose à travers l'intestin isolé soit un phénomène plus lent que l'absorption intestinale chez l'animal entier. Mais il est bien certain que les deux modes d'expérimentation diffèrent essentiellement par la nature des parois qui séparent les deux solutions entre lesquelles se fait le transit. Dans le cas de l'intestin isolé, la membrane qui sépare le liquide de perfusion est constituée non seulement par la muqueuse intestinale, mais aussi par les couches musculaires et séreuses qui l'entourent. Dans le cas de l'intestin « in situ », le liquide intestinal n'est séparé du sang que par la muqueuse et la paroi des capillaires. D'autre part, les conditions expérimentales nous ont conduite à évaluer d'une manière très différente l'importance du transit dans les deux types d'expériences. Dans un cas, nous mesurons le glucose qui a traversé la paroi intestinale, dans l'autre cas, nous mesurons le glucose qui a quitté la lumière de

l'intestin. Or, on sait que tout le glucose mis à la disposition des cellules épithéliales de l'intestin isolé n'est pas intégralement retrouvé dans le liquide extérieur. Une partie importante est métabolisée. Elle a été mesurée chez les mammifères (FISHER et PARSONS, 1950 b ; 1953 ; WILSON et WISEMAN, 1954 a ; 1954 b ; WILSON, 1956 a ; NEWAY, SMYTH et WHALER, 1955). Chez la Grenouille, au contraire, nous n'avons pas d'indication sur l'importance de la quantité de glucose métabolisée au cours de l'absorption intestinale.

Une remarque importante s'impose encore. Nous avons observé que, à 20° C, la même quantité de glucose traverse l'intestin pendant les 90 premières minutes de l'expérience et pendant les 90 minutes suivantes. Ce résultat permet de penser qu'une perfusion de trois heures ne modifie pas les propriétés de la muqueuse intestinale.

2° Influence des modifications de température.

Il est nécessaire de distinguer, dans cette discussion, la première partie du temps de perfusion, précédant le premier prélèvement de liquide extérieur, de la seconde partie de l'expérience séparant le premier prélèvement du second.

a) Transit du glucose pendant la première période de 90 minutes.

Les résultats concernant cette période sont tout à fait comparables aux résultats énoncés par VOGEL (1953) : le transit du glucose est accéléré par une élévation de température entre 10° C et 20° C et il est indépendant de la température entre 20° C et 30° C. La valeur du coefficient thermique correspondant à un intervalle de température compris entre 10° C et 20° C est plus élevée dans nos expériences que dans celles de VOGEL. Les résultats de cet auteur donnent à Q_{10} une valeur de 1,5. Nos expériences atteignent la valeur de 2,6. Ce chiffre est très voisin de celui qui a été déterminé chez le Cobaye par PFLEGER, JACOBI et RUMMEL (1957).

b) Transit du glucose pendant la deuxième période de 90 minutes.

Une élévation de température entre 10° C et 20° C entraîne encore une accélération du transit. Le coefficient thermique est voisin de 1,9. Etant donné la dispersion des résultats, on peut néanmoins considérer que les modifications observées au cours de cette partie de l'expérience sont comparables aux modifications observées au cours de la première partie, dans ces limites de température.

Par contre, si la température est comprise entre 20° C et 30° C, les phénomènes observés ne sont pas identiques à ceux de la première partie de l'expérience. Pendant la deuxième partie, le transit du glucose est accéléré par une élévation de la température. La valeur du coefficient de température Q_{10} est de 5,1. L'importance de ce coefficient traduit l'ampleur du phénomène.

Ces résultats appellent quelques commentaires. Il peut sembler étonnant, au premier abord, que la vitesse du transit ne soit pas plus élevée, durant la première période, à 30° C qu'à 20° C. Si la vitesse du transit s'accélère au fur et à mesure que la température augmente entre 0° C et 20° C, cette accélération est commandée par l'augmentation du métabolisme des cellules intestinales. Or, les travaux de LASNITZKI (1935) montrent que le déficit en calcium du milieu extérieur cause une chute importante de la respiration de la muqueuse intestinale. Dans nos expériences, il est probable que les cellules de la muqueuse ne peuvent pas suivre le rythme des oxydations qu'imposerait une température de 30° C dans le milieu sans calcium que nous utilisons. Nous constatons ensuite, que, à la fin de la seconde période de 90 minutes, le passage du glucose est très augmenté. On ne peut pas ne pas être frappé de la similitude des effets du manque de calcium prolongé avec ceux que nous avons notés avec les solutions hypertoniques ou fortement acides. La physiologie générale nous apprend que le manque de calcium est très toxique pour les cellules vivantes. Cet ion est indispensable au fonctionnement du système cytochrome-déshydrogénase succinique (AXELROD, SWINGLE et ELVEHJEM, 1941 ; KEILIN et HARTREE, 1949).

D'autre part, le déficit en calcium produit une diminution de la viscosité du cytoplasme (HEILBRUNN, 1923). De plus, le ciment intercellulaire qui conditionne l'intégrité des barrières, dépend de l'ion calcium du milieu. En son absence, les cellules perdent leur cohésion (MEYER, 1910) ; voir aussi la revue générale faite par ROBERTSON, 1941). Signalons enfin que l'ion calcium est indispensable au maintien de l'hémiperméabilité de la membrane plasmique (Voir traité de HÖBER ainsi que WEBER, 1932 ; Mc CUTCHEON et LUCKE, 1928 ; LUCKE et Mc CUTCHEON, 1928).

L'ensemble de ces effets permet de comprendre pourquoi nous obtenons à 30° C une forte augmentation du passage du glucose hors de l'intestin.

Les valeurs des coefficients de température qui ont été déterminées à partir des résultats exposés dans ce chapitre, sont toujours supérieures aux valeurs calculées dans la première partie, où elles étaient comprises entre 1,5 et 2. Elles sont supérieures à la valeur de 1,26, coefficient d'une

membrane inerte. Un processus d'ordre purement physique ne suffit donc pas à expliquer le transit du glucose à travers l'intestin isolé.

D. Conclusions.

Le transit du glucose à travers l'intestin isolé de Grenouille est accéléré par une élévation de température. La valeur du coefficient de température Q_{10} est supérieure à 1,26, valeur du coefficient en cas d'un processus de simple diffusion.

On peut donc penser que les processus enzymatiques mis en évidence au cours des expériences faites sur l'animal entier, interviennent dans le transit du glucose à travers l'intestin isolé et perfusé. Ce mode d'expérimentation peut donc être utilisé pour l'étude de l'absorption intestinale.

CHAPITRE IV

Influence de la concentration en glucose du liquide de perfusion sur la vitesse du transit au travers de l'intestin isolé

Dans la première partie de ce travail, nous avons réservé une place importante à l'influence de la concentration des solutions de sucres sur l'absorption intestinale (chapitre V). Cette étude s'est révélée très fructueuse. Elle permet de mettre en évidence et d'évaluer les parts respectives prises par le mécanisme passif de diffusion et par le transit actif dans l'absorption des sucres. La vitesse de diffusion est proportionnelle à la concentration en sucre du liquide intestinal. La vitesse de l'absorption « active » est indépendante de cette concentration tant que l'on n'atteint pas une hypertonie dommageable pour la muqueuse.

La durée des expériences effectuées dans la première partie, devait être longue pour permettre une mise en évidence bien nette de l'absorption. Nous avons montré que le taux du glucose intestinal n'était pas constant pendant toute la durée de ces expériences. Un afflux d'eau important, dû au gradient osmotique élevé entre le sang et le milieu intestinal, distend plus ou moins la paroi du tube digestif. Enfin, nous avons observé que des solutions fortement concentrées de sucre peuvent entraîner des lésions de la muqueuse intestinale et provoquer une augmentation de la perméabilité des capillaires.

L'importance des conclusions tirées de ces résultats nous a amenée à reprendre cette étude par une méthode permettant de mieux définir les conditions physico-chimiques des expériences. C'est la raison pour laquelle nous avons étudié l'influence de la concentration en glucose du liquide de perfusion sur la vitesse du transit de ce sucre.

A notre connaissance, cette étude n'a jamais été entreprise chez la Grenouille. Plusieurs auteurs ont cherché à déterminer l'existence d'une relation entre la vitesse du transit des oses et la concentration en sucre du liquide perfusant une anse intestinale de Cobaye ou de Rat. Comme dans le cas des expériences in situ, leurs résultats sont contradictoires. C'est ainsi que FISHER et PARSONS (1953) ainsi que FRIDHANDLER et QUASTEL (1955) ont montré l'indépendance de la vitesse du transit par rapport à la concentration. Pour SMYTH et TAYLOR (1957) au contraire, la vitesse du transit est proportionnelle au taux de glucose employé.

Nous savons que ces discordances peuvent n'être qu'apparentes et que des différences dans les conditions expérimentales suffisent à les provoquer. En particulier, la durée des expériences et les concentrations de sucre utilisées sont deux facteurs susceptibles d'avoir une influence considérable sur le rapport entre l'absorption par diffusion et le transit actif du glucose.

Nous avons donc étudié le transit intestinal du glucose sur l'organe isolé et perfusé avec des solutions de mêmes concentrations en glucose que celles utilisées dans la première partie de ce travail.

I. Conditions expérimentales.

Nous avons opéré de la manière décrite dans le chapitre 2. La composition de la solution qui perfuse l'intestin varie d'une série d'expériences à une autre. Des solutions contenant 19, 40, 51, 75, 95, 148, 160 et 190 grammes de glucose par litre ont été employées. Dans tous les cas, 0,42 g de bicarbonate de sodium ont été ajoutés au glucose dans le but de maintenir la solution à un pH constant, voisin de 7, pendant toute la durée des expériences. La face externe de l'intestin est baignée par la solution saline dont la composition est indiquée dans le chapitre 2. Des échantillons ont été prélevés dans ce liquide 1 heure 30 minutes et 3 heures après le début de la perfusion. La quantité de glucose qu'ils contiennent est dosée par la méthode de NELSON. La température des solutions a été maintenue à 20° C pendant toute la durée des expériences. Pour chacune des solutions, nous avons réalisé des séries de 5 à 6 expériences.

II. Résultats.

Les quantités de glucose ayant franchi la paroi intestinale après 1 h 30 mn et 3 heures de perfusion avec des solutions de glucose diversement concentrées, sont réunies dans le tableau 32. Ces résultats sont représentés graphiquement dans la figure 15. Ils sont exprimés en microgrammes de glucose dosés dans le liquide extérieur, rapportés à un cm^2 de surface intestinale. La courbe inférieure de la figure 15 représente le transit du glucose pendant les 90 premières minutes d'expérience. La courbe supérieure représente le transit du glucose pendant trois heures de perfusion. Il ressort de l'examen de ces courbes que le transit du glucose est différent au cours de ces deux périodes. Nous allons en examiner successivement les modalités.

a) *Influence de la concentration sur le transit du glucose au cours des 90 premières minutes de perfusion.*

La courbe inférieure de la figure 15 montre que la vitesse du transit du glucose est pratiquement indépendante de la concentration en sucre du liquide de perfusion, si cette concentration est inférieure à 100 g p. 1.000. Si la concentration du liquide de perfusion est supérieure à 100 g de glucose par litre, la quantité de sucre dosée dans le liquide extérieur augmente avec la concentration. C'est

TABLEAU 32.

INFLUENCE DE LA CONCENTRATION DES SOLUTIONS
DE PERFUSION SUR LE TRANSIT INTESTINAL DU GLUCOSE

Série N°	Nombre d'animaux	Concentration de glucose dans le liquide de perfusion (g p. 1000)	Glucose dosé dans le liquide extérieur	
			après 1 h 30 mn ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	après 3 h ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
I	6	19	109	220
II	11	40	149	295
III	5	51	75	297
IV	6	75	148	498
V	5	95	134	877
VI	6	148	272	888
VII	5	160	319	1327
VIII	5	190	437	1778

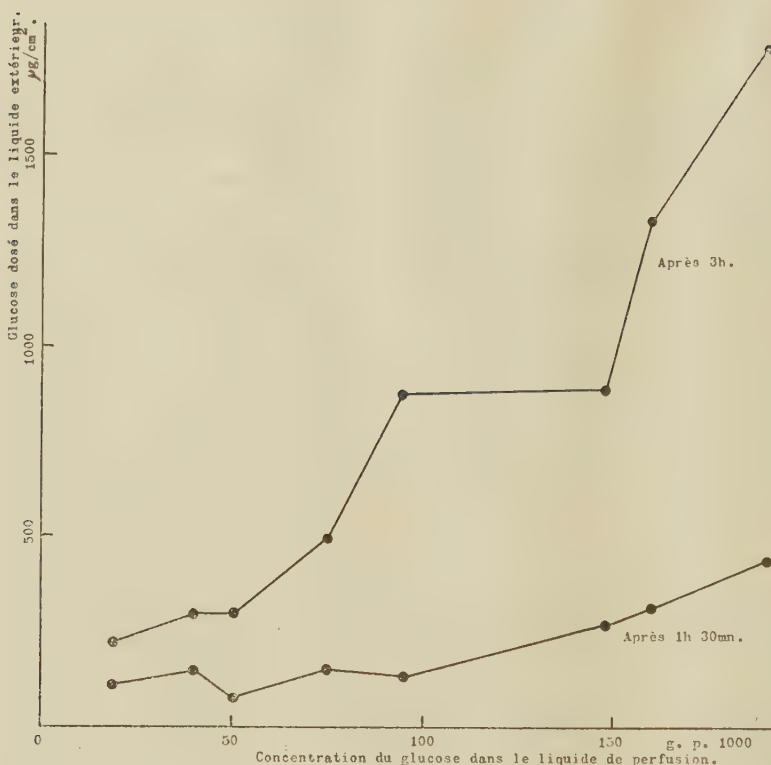


FIGURE 15. Influence de la concentration du liquide de perfusion sur le transit intestinal du glucose.

ainsi que, si le liquide de perfusion contient 100 g de glucose par litre, l'importance du transit en 90 minutes est de 140 μg par cm^2 d'intestin. Si le liquide de perfusion contient 190 g de glucose par litre, le transit atteint 437 μg .

b) *Influence de la concentration sur le transit du glucose au cours des trois premières heures de perfusion.*

Les phénomènes observés sont très différents de ceux décrits précédemment. La vitesse de transit du glucose augmente avec la concentration en sucre du liquide de perfusion, quelle que soit la concentration. Ces résultats sont comparables à ceux qui ont été mis en évidence chez l'animal entier. La courbe supérieure de la figure 15 est semblable à la courbe de la figure 7. Dans les deux cas, la pente est plus faible pour les concentrations de glucose les moins élevées. Le changement de pente a lieu pour une concentration voisine de 80 g p. 1.000 si l'intestin est isolé,

c'est-à-dire pour une concentration inférieure à celle de 120 g p. 1.000 observée au cours des expériences in vivo.

Il faut encore signaler un fait expérimental important, qui n'est pas mis en évidence par les résultats des dosages de glucose. Pour toutes les solutions de perfusion utilisées, nous n'avons pas observé de mouvement d'eau entre le milieu intérieur et le milieu extérieur. Le gradient osmotique élevé qui existe entre ces deux milieux lorsqu'une solution de glucose à 190 g p. 1.000 est utilisée comme liquide de perfusion, n'entraîne pas de déplacement de liquide pendant les trois heures de perfusion.

III. Discussion des résultats.

Les courbes qui représentent la vitesse de transit du glucose en fonction de la concentration du liquide de perfusion (figure 15) peuvent être analysées comme nous l'avons fait pour les résultats des expériences in vivo. Il suffit pour cela, d'une part, de déterminer si l'équation de MICHAELIS relative à l'influence de la concentration du substrat sur la vitesse d'une réaction enzymatique s'applique aux résultats obtenus et, d'autre part, de comparer les vitesses du transit du glucose aux valeurs qu'elles auraient si la paroi intestinale se comportait comme une membrane inerte vis-à-vis du glucose. De cette manière, on pourra mettre en évidence la valeur du transit actif du glucose et la diffusion sur chacune des courbes obtenues. Nous chercherons enfin à déterminer si on peut envisager l'existence d'une concentration critique à propos de l'intestin isolé et si on peut mettre en évidence des lésions de la muqueuse intestinale lorsque la concentration du glucose est élevée.

1° Transit du glucose pendant les 90 premières minutes de perfusion.

D'après la relation de MICHAELIS-MENTEN, schématisée dans la figure 9, le transit actif du glucose est indépendant du taux de sucre à l'intérieur de l'intestin. Il semble donc que les résultats que nous obtenons après 90 minutes de transit pour des concentrations comprises entre 0 et 100 g pour 1.000, correspondent à une absorption du glucose mettant en jeu un système enzymatique.

FISHER et PARSONS (1953) ont obtenu des résultats analogues, en expérimentant sur l'intestin isolé du Rat.

Les résultats des expériences faites chez l'animal entier nous ont permis de déterminer que la muqueuse intesti-

nale, dans son ensemble, transporte un milligramme de glucose en une heure, à 20° C grâce à des réactions enzymatiques. Les résultats exposés dans le paragraphe précédent montrent que un cm² de paroi d'intestin isolée et perfusée permet, par un processus actif, le passage de 100 µg de glucose par heure à 20° C environ. L'intestin de Grenouille a une surface moyenne de dix cm². En une heure, l'intestin total serait traversé par un milligramme de glucose. On peut donc conclure que le transit du glucose à travers l'intestin de Grenouille a lieu pour une part grâce à l'intervention d'un système enzymatique. Ce phénomène a la même importance dans les expériences effectuées soit in vivo, soit in vitro.

2° Transit du glucose au cours de trois heures de perfusion.

Au cours des 90 premières minutes d'expérience, la diffusion du glucose à travers la paroi de l'intestin est probablement très faible. Elle se traduirait graphiquement par une droite presque confondue avec l'axe des abscisses, si elle était représentée par rapport à la concentration du liquide de perfusion.

Au contraire, en trois heures, la quantité de sucre absorbée par diffusion augmente. Elle serait représentée par une droite passant par l'origine mais dont la pente serait supérieure à celle de la droite précédente. Ceci explique que la diffusion se manifeste graphiquement sur la courbe supérieure de la figure 15 et s'ajoute au transit actif dont la valeur est double de celle qui a été déterminée au cours des 90 premières minutes. Ainsi, dans chaque série d'expériences, une certaine quantité de glucose quitte la lumière de l'intestin en plus du transit actif de 280 µg par cm². Cette quantité de glucose augmente avec la concentration.

3° Etat de la muqueuse intestinale pour les concentrations de glucose supérieure à 100 g p. 1.000.

Les considérations développées dans les deux paragraphes précédents ne sont valables que si la concentration en glucose du liquide de perfusion est relativement faible. Au-delà de 100 g de glucose pour 1.000 cm³ de solution, le transit devient plus important pendant les 90 premières minutes de l'absorption. Ce phénomène pourrait être expliqué uniquement par la superposition du transit actif et de la diffusion qui devient mesurable à partir de 100 g. p. 1.000, alors qu'elle était pratiquement nulle aux concentrations plus basses.

Un phénomène analogue n'est pas suffisant pour rendre compte des résultats observés lorsque la perfusion s'étend sur trois heures. A la fin de cette période, les résultats observés sont tout à fait comparables à ceux obtenus après quinze heures d'absorption intestinale chez l'animal entier. La courbe supérieure de la figure 15 ne nous permet pas de mettre en évidence une concentration critique précise. La dispersion des résultats des expériences *in vitro* en est probablement la cause. On peut néanmoins se rendre compte, en examinant cette courbe, que les mouvements du glucose sont plus importants que ceux dépendant du transit actif et de la diffusion dans des conditions normales, si la concentration du liquide de perfusion est supérieure à 100 g p. 1.000. Cette « perméabilité » anormale de la muqueuse intestinale pour le glucose doit être le fait de lésions cellulaires que nous avons déjà constatées chez l'animal entier. L'examen de la muqueuse de l'intestin après trois heures de perfusion avec des solutions de glucose très concentrées, montre des altérations macroscopiques qui doivent être responsables du transit très élevé du glucose.

Il semble que ces lésions se produiraient après les 90 premières minutes de l'expérience. La muqueuse intestinale de la Grenouille est donc assez résistante aux troubles osmotiques. Nous avons recherché si cette résistance s'appliquait à d'autres facteurs, en particulier à l'excès d'acidité ou d'alcalinité du milieu de perfusion. Dans ce but, nous avons réalisé une série de six expériences utilisant une solution de glucose à 40 g p. 1.000 et d'acide chlorhydrique 0,1 N comme liquide de perfusion. Le pH de cette solution est égal à 1,7. Après 90 minutes, il est passé, en moyenne, 828 μg de glucose par cm^2 d'intestin dans le liquide extérieur. Après trois heures, cette quantité s'élève à 2.687 μg de glucose par cm^2 . Dans une seconde série de six expériences, nous avons utilisé une solution de glucose à 40 g p. 1.000 et de soude 0,1 N comme liquide de perfusion. Le pH de cette solution est voisin de 12. Le transit du glucose s'élève à 1.028 μg par cm^2 après 90 minutes et à 2.191 μg par cm^2 après trois heures. L'accélération du transit réalisée dans ces conditions est plus importante que celle que nous avons observée au cours des expériences « *in vivo* » (tableaux 14 et 15). Ceci s'explique du fait que le pouvoir tampon de la muqueuse n'intervient pas dans les expériences de perfusion de l'intestin isolé. Nous savons, au contraire, que le pH de solutions identiques introduites dans l'intestin de l'animal entier, est sensiblement modifié dès la première demi-heure.

Il est donc certain que les lésions cellulaires de la muqueuse intestinale entraînent une accélération du transit du glucose. Pourtant, elles n'entraînent pas de mouvement d'eau à travers la paroi intestinale. Nous avons été amenée au cours de ces expériences, à étudier la perméabilité de l'intestin à une molécule plus complexe que la molécule de glucose. Nous avons ajouté, dans certains cas, du carmin d'indigo au liquide de perfusion. Dans les conditions normales, l'intestin isolé de Grenouille est imperméable à ce colorant pendant plusieurs heures. Si le carmin d'indigo est ajouté à une solution qui provoque des lésions de la muqueuse intestinale, soit à du glucose à 200 g p. 1.000, soit à une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N ou de soude 0,1 N, l'intestin reste imperméable au colorant.

La concentration critique de glucose semble plus élevée lorsque l'absorption est étudiée in situ, que lorsque l'intestin est isolé et perfusé. Mais, dans le premier cas, la solution est rapidement diluée par absorption du glucose, d'une part, et par un passage de liquide dans la lumière de l'intestin, d'autre part. On peut donc penser qu'un contact prolongé avec une solution contenant 80 à 100 g de glucose par litre entraîne des lésions de la muqueuse intestinale dans les deux cas. FRIDHANDLER et QUASTEL (1955) pensent aussi que les effets osmotiques d'une solution de fructose 0,28 molaire (51 g p. 1.000) affectent la perméabilité. Mais ils observent un ralentissement du transit, contrairement à ce que nous avons observé avec le glucose.

IV. Conclusion.

L'étude des mouvements du glucose à travers l'intestin isolé, perfusé avec des solutions de glucose diversement concentrées permet de mettre en évidence :

- 1° Un transit actif, indépendant de la concentration, évalué à 100 μ g de glucose par cm^2 de muqueuse et par heure, tant que la concentration des solutions est inférieure à 100 g par litre.
- 2° Une diffusion passive du glucose.

En outre, on constate qu'un gradient osmotique élevé dû à des solutions de glucose contenant plus de 80 g p. 1.000 a une action traumatisante pour les cellules de la muqueuse intestinale. Le transit du glucose à travers un intestin lésé est accéléré.

Les mouvements d'eau ne sont pas affectés par ces lésions. Elles sont sans effet sur la perméabilité à l'indigo carmin.

CHAPITRE V

Influence du phlorizoside sur le transit intestinal du glucose à différentes concentrations

Plusieurs expérimentateurs ont étudié l'action du phlorizoside sur la perméabilité au glucose de l'intestin isolé de Rat ou de Cobaye. FISHER et PARSONS (1950 a), HESTRIN-LERNER et SHAPIRO (1953) et FRIDHANDLER et QUASTEL (1955) ont montré que la présence de phlorizoside dans le liquide de perfusion ralentit le transit du glucose. Par des expériences du même type, NEWEY, PARSONS et SMYTH (1957) ont cherché à déterminer le mécanisme d'action du phlorizoside. Ils ont montré que la pénétration du glucose à l'intérieur des cellules épithéliales est ralentie par ce poison. Le métabolisme propre des cellules reste inchangé.

Le phlorizoside a aussi une action retardatrice sur les mouvements d'eau à travers la paroi de l'intestin. Ce phénomène est pour SMYTH et TAYLOR (1955 ; 1957) une confirmation de l'hypothèse de FISHER (1954 ; 1955), selon laquelle un processus actif régit ces mouvements d'eau.

Nous avons pensé que l'influence du phlorizoside sur la perméabilité au glucose de l'intestin isolé de Grenouille devait être étudiée pour compléter ce travail.

Il était particulièrement intéressant de savoir :

- 1° Si le phlorizoside ralentit le transit du glucose au travers de l'intestin de Grenouille comme au travers de l'intestin de Mammifère.
- 2° Si l'on peut déterminer par ce procédé la part qui revient à la diffusion et la part qui revient à un transit actif dans le mouvement du glucose.
- 3° Si le phlorizoside a une action constante lorsque le taux de glucose utilisé dans le liquide de perfusion varie.

Dans le but d'apporter une réponse à ces différentes questions, nous avons reproduit deux séries d'expériences parmi celles qui ont été décrites dans le chapitre précédent, en ajoutant du phlorizoside dans le liquide de perfusion. Les concentrations de glucose choisies sont :

- 1° Une solution isotonique du milieu intérieur.
- 2° Une solution hypertonique pour laquelle on observe une accélération du transit attribuée à des lésions épithéliales.

I. Conditions expérimentales.

Le phlorizoside a été utilisé en solution dans le liquide de perfusion à une concentration de 2×10^{-3} molécules par litre. Nous avons réalisé une première série de dix expériences en perfusant les anses intestinales isolées avec une solution aqueuse contenant 40 g de glucose, 0,42 g de bicarbonate de sodium et 0,94 g de phlorizoside par litre. Le liquide extérieur est le même que celui qui a été utilisé dans les expériences précédentes. Sa composition est indiquée dans le chapitre II. Dans une deuxième série de six expériences, nous avons utilisé une solution de perfusion contenant 100 g de glucose, 0,42 g de bicarbonate de sodium et 0,94 g de phlorizoside par litre.

La température des expériences est 20° C. Des échantillons de liquide extérieur sont prélevés 90 minutes et trois heures après le début de la perfusion. Le glucose contenu dans ces échantillons est dosé par la méthode de Nelson.

II. Résultats

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 33. Dans ce tableau, nous avons rapporté les valeurs du transit obtenues à partir de solutions également concentrées en glucose mais ne contenant pas de phlorizoside. L'examen de ces résultats permet d'observer que :

- 1° Le phlorizoside ralentit considérablement le transit intestinal du glucose à 40 g. p. 1.000.
- 2° Si la solution de perfusion contient 100 g. de glucose par litre, le phlorizoside accélère le transit intestinal.

TABEAU 33.

*TRANSIT INTESTINAL DU GLUCOSE
A DIFFÉRENTES CONCENTRATIONS.
INFLUENCE DU PHLORIZOSIDE*

Nombre d'animaux	Concentration du glucose dans le liquide de perfusion (g p. 1000)	Concentration du phlorizoside dans le liquide de perfusion (g. p. 1000)	Glucose dosé dans le liquide extérieur	
			après 1 h 30 mn ($\mu\text{g/cm}^2$)	après 3 h ($\mu\text{g/cm}^2$)
11	40	0	149	295
10	40	$2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	26	100
5	95	0	134	877
6	95	$2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	248	1621

III. Discussion des résultats et conclusions.

Les résultats observés mettent bien en évidence que le mécanisme qui favorise le transit du glucose n'est pas le même si la solution de perfusion est isotonique du milieu intérieur ou si la solution de perfusion est fortement hypertonique.

Dans le premier cas, une part importante du transit est due à un processus enzymatique. L'intervention enzymatique est inhibée par le phlorizoside. Dans le deuxième cas, des lésions épithéliales provoquées par le gradient osmotique élevé favorisent le passage du glucose. Il semble alors que le phlorizoside renforce l'action traumatisante du glucose concentré.

Lorsque nous avons introduit du phlorizoside dans l'intestin de Grenouille in vivo, nous n'avons pas observé que cette molécule était capable de provoquer des lésions cellulaires. Au contraire, les résultats des expériences in vitro permettent de penser que ce poison affecte les cellules épithéliales de l'intestin. On peut remarquer, en effet, que, même si le liquide de perfusion contient 40 g. de glucose par litre, la vitesse du transit du glucose n'est pas proportionnelle à la durée de l'expérience. Il passe trois fois moins de sucre pendant les 90 premières minutes que pendant les 90 minutes suivantes. Enfin, le fait que le phlorizoside accélère le transit du glucose à travers un épithélium nettement traumatisé, comme c'est le cas si du glucose à 100 g. p. 1.000 est utilisé dans le liquide perfusion, confirme cette hypothèse.

CONCLUSIONS

L'étude de l'absorption intestinale des sucres chez les Mammifères, a fait l'objet de nombreuses recherches. Cette question a été à peine abordée chez les Batraciens. Nous en avons fait l'objet de ce travail, en nous attachant aux modalités du transit des sucres dans l'intestin de la Grenouille (*Rana esculenta*, L.).

1° On sait que, chez les Mammifères, certaines hexoses (glucose et galactose) sont absorbés plus rapidement que d'autres sucres (fructose et pentose). On admet que ce transit privilégié est dû à l'action de systèmes enzymatiques. Nous avons pu mettre en évidence, chez la Grenouille, l'existence d'un transit privilégié pour le glucose et pour le galactose. Comme chez les Mammifères, le fructose est absorbé plus lentement que le glucose, et le xylose et l'arabinose sont absorbés moins rapidement que le fructose.

2° Si la hiérarchie dans la vitesse du transit des sucres est comparable chez la Grenouille et les Mammifères, la vitesse de l'absorption des divers oses est beaucoup plus lente chez la Grenouille.

3° Nous avons étudié ensuite l'influence de divers facteurs physiques sur l'absorption intestinale des sucres chez la Grenouille.

- a) Lorsque l'on élève la température extérieure, l'absorption des oses est d'autant plus rapide que la température extérieure est plus élevée. Pour le glucose, la valeur du coefficient thermique Q_{10} est supérieure à 1,5, c'est-à-dire de l'ordre de grandeur de la plupart des réactions enzymatiques. L'absorption du galactose, du fructose, du xylose et de l'arabinose augmente aussi avec la température. Le coefficient thermique est voisin de 1,5 pour le galac-

tose, le fructose et le xylose. Il est inférieur à 1,3 pour l'arabinose. Ces résultats, obtenus grâce à la pœcilothermie de la Grenouille, apportent un argument très important en faveur de l'hypothèse d'un transit actif du glucose et du galactose, régi par un processus enzymatique.

- b) Chez les Mammifères, le manque d'oxygène, l'excès d'anhydride carbonique et l'anoxie hypercarbique ralentissent le transit du glucose. Les travaux du laboratoire ont montré l'importance des variations de la tension de l'anhydride carbonique et de l'acidification des tissus sur l'activité de deux enzymes intervenant dans le transit actif du glucose : l'hexokinase et la phosphatase alcaline. La Grenouille est un animal de choix pour l'étude de l'effet des changements des tensions gazeuses, car elle résiste beaucoup mieux que les Mammifères à ces modifications de l'atmosphère extérieure.

Chez la Grenouille, le manque d'oxygène, s'il est suffisamment sévère et prolongé, ralentit l'absorption du glucose. L'acide carbonique a aussi un effet frénateur marqué sur le transit actif. L'asphyxie agit de même. Mais dans chacune de ces agressions, on ne peut diminuer l'absorption intestinale au-dessous de 40 p. 100 de la valeur normale. Ces expériences permettent de penser que l'anoxie, l'hypercarbie et l'asphyxie suppriment l'activité des systèmes enzymatiques présidant au transit actif mais laissent subsister la perméabilité passive, régie par les lois de la diffusion, représentant 50 p. 100 environ du transfert total des molécules dans les conditions particulières où nous nous sommes placée.

- c) Lorsqu'on introduit dans la lumière de l'intestin des solutions de glucose fortement acidifiées ou alcalinisées, la vitesse de l'absorption est très augmentée. Cette accélération du transit est une conséquence des lésions de la muqueuse intestinale. Si on introduit dans la lumière de l'intestin une solution de glucose dont le pH n'altère pas les cellules épithéliales, on constate que l'absorption décroît lentement et régulièrement, de pH 3,9 à pH 9,7. La Grenouille ne semble pas avoir, comme les Mammifères, un pH optimum pour l'absorption intestinale du glucose.
- d) Chez les Mammifères, la quantité de glucose absorbée est indépendante de la concentration des solu-

tions utilisées, tant que cette concentration n'est pas supérieure à 12 p. 100. Chez la Grenouille, au contraire, la quantité de glucose absorbée n'est pas indépendante de la concentration. Elle augmente régulièrement avec le taux de la solution introduite dans l'intestin jusqu'à une concentration voisine de 12 p. 100. Au-delà de ce taux, la quantité de sucre absorbée croît à peu près proportionnellement à la concentration, mais cette quantité est supérieure à celle passant au travers de la barrière avec des solutions de titre plus faible.

Les résultats obtenus avec le galactose sont très comparables. Au voisinage de l'isotonie, la quantité de xylose et d'arabinose absorbée est très inférieure à celle mesurée avec le glucose. A partir d'un taux de 7 p. 100, tous les sucres étudiés sont absorbés sensiblement avec la même vitesse.

4° Le phlorizoside inhibe le transit actif du glucose chez les Mammifères. Nous avons constaté que ce glucoside a le même effet chez la Grenouille. Lorsque l'on étudie la vitesse de l'absorption des divers sucres à des concentrations différentes, on constate que le glucose est alors absorbé à la même vitesse que l'arabinose, à concentration moléculaire égale. Si la température extérieure est abaissée jusqu'à 2° C, la vitesse de transit du glucose chez la Grenouille intoxiquée par le glucoside diminue pour toutes les concentrations étudiées. Ces expériences montrent que le transit actif du glucose dans l'intestin de la Grenouille est sous la dépendance d'un système enzymatique du même type que celui des Mammifères.

5° L'introduction de solutions hypertoniques de sucres dans la lumière de l'intestin provoque des mouvements d'eau hors du système circulatoire et des variations de la glycémie que nous avons soigneusement analysés. De plus, nous avons constaté qu'une quantité notable de protéines apparaît dans le liquide intestinal lorsque la muqueuse est en contact avec des solutions concentrées de sucres. Les lésions de l'épithélium expliquent les modifications de perméabilité mentionnées précédemment.

6° Les études précédentes, effectuées chez la Grenouille entière, ont été complétées par des expériences sur l'intestin isolé et perfusé. Cette technique permet d'éliminer l'influence possible de facteurs humoraux et hormonaux sur le transit des sucres au travers de la barrière intesti-

nale. Nous avons étudié, sur cette préparation, les variations du passage des solutions sucrées en fonction de la température du liquide de perfusion et en fonction de la concentration des solutions. Les caractéristiques du transit des sucres observées chez l'animal entier se retrouvent avec l'intestin isolé et perfusé. Si le liquide de perfusion contient du phlorizoside, l'inhibition du transit du glucose se manifeste chez l'animal entier.

7° L'ensemble de nos recherches permet d'établir une comparaison entre les modalités de l'absorption des sucres chez la Grenouille et les Vertébrés Supérieurs. La Grenouille, comme les Mammifères, possède dans les cellules de son épithélium intestinal, un équipement enzymatique lui permettant d'accélérer le transit de certains sucres privilégiés (glucose et galactose). Mais l'activité du processus enzymatique intervenant dans le transit actif doit être plus faible chez la Grenouille. Ceci explique, d'une part, la lenteur de l'absorption intestinale du glucose chez cet animal et, d'autre part, l'importance relative des phénomènes de perméabilité passive, liés aux lois de la diffusion. Les expériences que nous avons réalisées, ont permis de déterminer, chez la Grenouille, la quantité de glucose qui traverse la barrière intestinale grâce à un phénomène physique et la quantité de glucose dont le passage est sous la dépendance d'un processus enzymatique. En ce qui concerne les autres sucres, certaines particularités distinguent leurs modalités d'absorption de celles que l'on constate chez les Mammifères.

Le travail que nous avons réalisé, n'a pas résolu tous les problèmes que pose l'étude de l'absorption intestinale des sucres chez la Grenouille. L'étude des divers enzymes susceptibles d'intervenir dans le transit actif, réalisée chez le Mammifère, reste entière chez les Poëcilothermes. Cette étude permettra d'éclairer les particularités des phénomènes de l'absorption intestinale chez la Grenouille.

BIBLIOGRAPHIE

- ADOLPH (E. F.). — Some differences in responses to low temperatures between warm-blooded and cold-blooded vertebrates. *Amer. J. Physiol.*, 1951, **166**, 42.
- ALTHAUSEN (T. L.). — Essays in biology in honor of H. M. EVANS. *Univ. Calif. Press. Berkeley and Los Angeles*, 1943.
- ALTHAUSEN (T. L.). — Hormonal and vitamin factors in intestinal absorption. *Trans. Ass. Amer. Physicians*, 1948, **61**, 54-70.
- ALTHAUSEN (T. L.). — Hormonal and vitamin factors in intestinal absorption. *Gastroenterology*, 1949, **12**, 467-80.
- ALTHAUSEN (T. L.), ANDERSON (E. M.) et STOCKHOLM (M.). — Effects of adrenalectomy and of NaCl on intestinal absorption of dextrose. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1939, **40**, 342.
- ALTHAUSEN (T. L.) et STOCKHOLM (M.). — Influence of the thyroïd gland on absorption in the digestive tract. *Amer. J. Physiol.*, 1938, **123**, 577-88.
- ALTHAUSEN (T. L.), STOCKHOLM (M.) et ANDERSON (E. M.). — Endocrine factors in intestinal absorption. *Amer. J. Physiol.*, 1939, **126**, 420.
- ARRHENIUS (S.). — Über die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Inversion von Rohrzucker durch Säuren. *Z. Phys. Chem.*, 1889, **4**, 226-48.
- ARVY (L.) et GABE (M.). — Données histochimiques sur la répartition des activités phosphatasiques alcalines chez quelques batraciens. *Arch. Biol.*, 1953, **64**, 113.
- AUCHINACHIE (D. W.), MACLEOD (J. J. R.) et MACGEE (H. E.). — Studies on diffusion through surviving isolated intestine. *J. Physiol.*, Londres, 1930, **69**, 185.
- AXELROD (A. E.), SWINGLE (K. F.) et ELVEHJEM (C. A.). — The stimulatory effect of calcium upon the succinoxidase activity of fresh rat tissues. *J. Biol. Chem.*, 1941, **140**, 931-2.
- BABAK (E.). — Untersuchungen über die Wärmelähmung und die Wirkung des Sauerstoffmangels bei *Rana fusca* und *Rana esculenta*. *Zbl. Physiol.*, 1907, **21**, 6-8.
- BARANY (E.) et SPERBER (E.). — Absorption of glucose against a concentration gradient by the small intestine of the rabbit. *Skand. Arch. Physiol.*, 1939, **81**, 290.
- BARANY (E.) et SPERBER (E.). — A theoretical and experimental study of intestinal glucose absorption. *Ark. Zool.*, 1943, **34 A**, 1-31.

- BARCROFT (J.) et IZQUIERDO (J. J.). — The relation of temperature to the pulse rate of the frog. *J. Physiol., Londres*, 1931, **71**, 145-55.
- BASTERT. — Cité par JORDAN, 1929.
- BAUDOUIN (A.). — Le dosage des matières réductrices du sang. *B. Soc. Chim. Biol.*, 1928, **10**, 977-1049.
- BAUDOUIN (A.) et LEWIN (J.). — Une nouvelle méthode de dosage des petites quantités de sucre : application au sang et aux autres humeurs de l'organisme. *B. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **9**, 280-309.
- BEAN (J. W.) et SIDKY (M. M.). — Effect of low O_2 on intestinal blood flow, tonus and motility. *Amer. J. Physiol.*, 1957, **189**, 541-57.
- BEITER (R. N.) et SCOTT (F. H.). — Blood pressure and plasma protein determinations in the same frog. *Amer. J. Physiol.*, 1929, **91**, 265-74.
- BELEHRADEK (J.). — Temperature coefficients in biology. *Biol. R.*, 1930, **5**, 30-58.
- BELEHRADEK (J.). — Temperature and living matter. — Borntraeger édit., Berlin, 1935.
- BIRCHALL (E.), FENTON (P.) et PIERCE (H.). — Gastric emptying and intestinal absorption of dextrose solutions. *Amer. J. Physiol.* 1946, **146**, 610.
- BOGDANOVE (E. M.) et BARKER (S. B.). — Effect of phlorizin on intestinal absorption of glucose, galactose, fructose, mannose and sorbose. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1950, **75**, 77-80.
- BOGDANOVE (E. M.) et LIPNER (H. J.). — Intestinal absorption of glucose in hypothalamic obesity. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1952, **81**, 410-12.
- BOLIMAN (J. L.) et MANN (F. C.). — The physiology of the liver. XIX. The utilisation of fructose following complete removal of the liver. *Amer. J. Physiol.*, 1931, **96**, 683.
- BOLIMAN (J. L.), MANN (F. C.) et POWER (M. H.). — The utilisation of galactose following complete removal of the liver. *Amer. J. Physiol.*, 1935, **111**, 483-91.
- BOULANGER (P.) et MONTREUIL (J.). — A propos de l'absorption intestinale des oses. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1206.
- BROWN (W. E.) et HILL (A. V.). — The oxygen dissociation curve of blood, and its thermodynamical basis. *Proc. Roy. Soc. Ser. B.*, 1923, **94**, 297.
- BRÜCKNER (J.). — Beeinflussung der selektiven Zuckerresorption durch Phlorrizin, 2-4-Dinitrophenol und Atebrin. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1951, **9**, 259-68.
- BUDDENBROCK (W. von). — Vergleichende Physiologie. Band III. Ernährung, Wasserhaushalt und mineralhaushalt der Tiere. — Birkhäuser Verlag, édit., Bâle et Stuttgart, 1956.
- BULLOCK (T. H.). — Compensation for temperature in the metabolism and activity of poikilotherms. *Biol. R.*, 1955, **30**, 311-42.
- CAMERON (A. T.) et BROWNLEE (T. J.). — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1914, **7**, 114-130. Cité par KANITZ, 1925.

- CAMELON (A. T.) et BROWNEE (T. J.). — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1916, **9**, 247-61. Cité par KANITZ, 1925.
- CAMPBELL (P. N.) et DAVSON (H.). — Absorption of 3-methylglucose from the small intestine of the Rat and the Cat. *Biochem. J.*, 1948, **43**, 426-29.
- CAPPELLI (V.). — Influenza di alcuni corticosteroidi sull'assorbimento intestinale del glucosio. *B. Soc. ital. Biol. sperim.*, 1952, **28**, 906.
- CAPRARO (V.) et TIENGO (M.). — La percentuale di CO₂ totale e di O₂ Del Sangue Di *Rana esculenta* in rapporto alla temperatura. Possibile interpretazione delle variazioni di permeabilità all'acqua della cute di Rana, con la temperatura. *B. Soc. ital. Biol. sperim.*, 1950, **26**, 55-58.
- CHAMPY (C.). — Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la sécrétion. *Arch. Anat. microsc.*, 1911, **13**, 55-170.
- CHANEL (J.). — Influence de la concentration en ions H⁺ et des tensions d'oxygène et d'anhydride carbonique sur les activités hexokinasiques et phosphatases des homogénéisats de muqueuse intestinale. *Arch. int. Physiol. Biochim.*, 1955, **53**, 39-50.
- CHANEL (J.). — Etudes sur les troubles de l'absorption intestinale des hexoses et des pentoses causés par le manque d'oxygène et l'excès d'acide carbonique. Bases enzymatiques des modifications du transit. *Thèse Doct. ès-Sci. nat., Lyon*, 1956.
- CLARK (W. G.) et MAC KAY (E. M.). — Adrenalectomy and intestinal absorption of glucose. *Amer. J. Physiol.*, 1942, **137**, 104.
- CONKLIN (R. E.). — The formation and circulation of lymph in the Frog. II. Blood volume and pressure. *Amer. J. Physiol.*, 1930, **95**, 91-97.
- CONWAY (E. J.). — The physiological significance of inorganic levels in the internal medium of animals. *Biol. R.*, 1945, **20**, 56-72.
- CORDIER (D.). — Etude sur l'hyperglycémie asphyxique. Action de l'acide carbonique. *A. Physiol. Physico-Chim. Biol.*, 1933, **9**, 87-138.
- CORDIER (D.). — Modifications de l'équilibre acide-base au cours des asphyxies progressives. *A. Physiol. Physico-Chim. Biol.*, 1934 a, **10**, 301-330.
- CORDIER (D.). — Action de l'acide carbonique sur la glycémie. Influence du trouble de l'équilibre acide-base. *A. Physiol. Physico-Chim. Biol.*, 1934 b, **10**, 1.
- CORDIER (D.). — Etudes sur les agents de l'acidose asphyxique. *A. Physiol. Physico-Chim. Biol.*, 1935, **11**, 162-75.
- CORDIER (D.). — Résistance à l'asphyxie progressive par manque d'oxygène et équilibre acide-base. *A. Physiol. Physico-Chim. Biol.*, 1937, **13**, 93-110.
- CORDIER (D.). — L'absorption intestinale des glucides. *Arch. Biol. Méd.* 1956, **1**, 1-15.
- CORDIER (D.) et CHANEL (J.). — Influence de la tension d'oxygène dans l'air inspiré sur la vitesse de l'absorption intestinale des

- solutions de glucose chez le Rat. *J. Physiol. Paris*, 1949, **41**, 151-53.
- CORDIER (D.) et CHANEL (J.). — Influence de l'inhalation prolongée d'oxygène sur la vitesse du transit gastrique et l'absorption intestinale des solutions isotoniques de glucose chez le Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1950 a, **144**, 1373-4.
- CORDIER (D.) et CHANEL (J.). — Influence de la tension de l'anhydride carbonique dans l'air inspiré sur la vitesse de l'absorption intestinale des solutions isotoniques de glucose chez le Rat. *J. Physiol., Paris*, 1950 b, **42**, 459-62.
- CORDIER (D.) et CHANEL (J.). — Influence de la tension d'anhydride carbonique dans l'air inspiré sur la vitesse de l'absorption intestinale de solutions isotoniques de glucose chez le Rat anoxique. *J. Physiol., Paris*, 1950 c, **42**, 574-76.
- CORDIER (D.) et CHANEL (J.). — L'absorption intestinale du glucose chez la Rascasse (*Scorpaena porcus*, L.). Influence de l'anoxie et de l'asphyxie sur la vitesse de l'absorption. *J. Physiol., Paris*, 1951 a, **43**, 243-7.
- CORDIER (D.) et CHANEL (J.). — Influence de la tension d'oxygène dans l'air inspiré sur l'absorption intestinale des solutions de pentose et d'hexose chez le Rat. *J. Physiol., Paris*, 1951 b, **43**, 695-8.
- CORDIER (D.) et CHANEL (J.). — Influence de la tension d'oxygène sur l'absorption intestinale des pentoses et des hexoses chez la Rascasse (*Scorpaena porcus*, L.). *J. Physiol., Paris*, 1953, **45**, 91-3.
- CORDIER (D.) et CHANEL (J.). — Influence des tensions d'oxygène et d'anhydride carbonique sur l'activité hexokinase des homogénéisats de muqueuse intestinale. *C. R. Soc. Biol.*, 1955 a, **149**, 112-5.
- CORDIER (D.) et CHANEL (J.). — Action de l'anoxie et de l'asphyxie sur l'activité de la phosphatase alcaline des homogénéisats de muqueuse intestinale. *J. Physiol., Paris*, 1955 b, **47**, 138-40.
- CORDIER (D.) et CHANEL (J.). — Communication personnelle, 1958.
- CORDIER (D.) et DESSAUX (G.). — Développement des pneumonoses chez les rats soumis à des anoxies et à des asphyxies de longue durée. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 1407-10.
- CORDIER (D.), MAGNE (H.) et MAYER (A.). — Anaérobiose et intoxication carbonique. *A. Physiol. Physico-Chim. Biol.*, 1927, **3**, 791-817.
- CORDIER (D.), MAGNE (H.) et MAYER (A.). — Sur le métabolisme au cours de l'asphyxie par manque d'oxygène. *A. Physiol. Physico-Chim. Biol.*, 1930 a, **6**, 615.
- CORDIER (D.), MAGNE (H.) et MAYER (A.). — Variations de l'équilibre acide-base au cours des asphyxies. *A. Physiol. Physico-Chim. Biol.*, 1930 b, **6**, 634-67.
- CORDIER (D.) et MAURICE (A.). — Absorption intestinale des pentoses chez la Tanche (*Tinca vulgaris*). Influence de la température. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 732-4.

- CORDIER (D.) et MAURICE (A.). — Etude sur l'absorption intestinale des sucres chez l'Anguille (*Anguilla vulgaris*, L.) vivant dans l'eau de mer ou dans l'eau douce. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 1957-9.
- CORDIER (D.) et MAURICE (A.). — Recherches sur l'absorption intestinale des solutions de pentose et d'hexose chez le Brochet (*Esox lucius*, L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 116.
- CORDIER (D.) et MAURICE (A.). — Communication personnelle, 1958.
- CORDIER (D.), MAURICE (A.) et CHOMEL (J.). — Influence de la température sur l'absorption intestinale des oses chez la Tanche (*Tinca vulgaris*). *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 1417-8.
- CORDIER (D.), MAURICE (A.) et WORBE (J. F.). — Influence de la concentration des solutions de sucres sur la vitesse de l'absorption intestinale chez les Poecilothermes. *J. Physiol., Paris*, 1957 a, **49**, 104-7.
- CORDIER (D.), MAURICE (A.) et WORBE (J. F.). — Influence du pH du milieu intestinal sur l'absorption du glucose chez les Poecilothermes. *C. R. Soc. Biol.*, 1957 b, **151**, 1200-3.
- CORDIER (D.) et MAYER (A.). — Recherches sur l'influence de la tension d'oxygène sur les échanges. I. Influence de la tension d'oxygène contenu dans l'air inspiré sur la consommation d'oxygène des mammifères. Etudes sur le Chien. *A. Physiol Physico-Chim. Biol.*, 1935, **11**, 199-210.
- CORDIER (D.) et PERES (G.). — Troubles du transit gastrique et de l'absorption intestinale des solutions isotoniques de glucose au cours du choc traumatique et du choc histaminique chez le Rat. *J. Physiol., Paris*, 1950, **42**, 576.
- CORDIER (D.) et PERES (G.). — Troubles du transit gastrique et de l'absorption intestinale des solutions de glucose chez le Rat au cours du choc provoqué par l'acide adénosine triphosphorique. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 817.
- CORDIER (D.), PERES (G.) et GUILLEMAUD (G.). — Relations entre la gravité de l'intoxication histaminique et l'importance des troubles de l'absorption intestinale du glucose. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 1375.
- CORDIER (D.) et PIERY (Y.). — Influence des températures extérieures élevées sur la vitesse du transit gastrique et l'absorption intestinale des solutions de glucose chez le Rat. *C. R. Soc. Biol.* 1950 a, **144**, 129-131.
- CORDIER (D.) et PIERY (Y.). — Influence du froid sur la vitesse du transit gastrique et l'absorption intestinale des solutions de glucose chez le Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1950 b, **144**, 1521-3.
- CORDIER (D.) et PIERY (Y.). — Influence de l'anoxie de l'asphyxie et de l'hypercarbie sur la teneur en phosphore inorganique du plasma du Rat. Relations entre la phosphatémie et l'absorption intestinale des phosphates minéraux. *J. Physiol., Paris*, 1955, **47**, 147.
- CORDIER (D.) et TOUZE (M.). — Troubles de l'absorption intestinale du glucose au cours du choc traumatique. *C. R. Soc. Biol.*, 1948 **142**, 91-3.

- CORDIER (D.) et TOUZE (M.). — Modifications reversibles de la phosphorylation hépatique du glycogène sous l'influence de l'anoxie anoxique chez le Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1060.
- CORDIER (D.) et WORBE (J. F.). — Etudes sur l'absorption intestinale des hexoses et des pentoses chez la Grenouille (*Rana esculenta*). I. Influence de la température extérieure sur la vitesse de l'absorption. *J. Physiol., Paris*, 1954, **46**, 318-22.
- CORDIER (D.) et WORBE (J. F.). — Etude sur l'absorption intestinale des hexoses et des pentoses chez la Grenouille (*Rana esculenta*). II. Influence de la tension d'oxygène sur la vitesse de l'absorption. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 110-12.
- CORDIER (D.) et WORBE (J. F.). — Influence du pH du milieu intestinal sur l'absorption du glucose chez la Rascasse (*Scorpaena porcus*, L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 121-4.
- CORDIER (D.), WORBE (J. F.) et CHANEL (J.). — Influence de la concentration des solutions de sucres sur la vitesse de l'absorption intestinale chez le Rat. Comparaison avec l'absorption chez les Poecilothermes. *C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 87-91.
- CORI (C. F.). — The fate of sugar in the animal body. I. The rate of absorption of hexoses and pentoses from the intestinal tract. *J. Biol. Chem.*, 1925 a, **66**, 691-715.
- CORI (C. F.). — A method for the quantitative study of intestinal absorption. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1925 b, **22**, 495-7.
- CORI (C. F.), CORI (G. T.) et GOLTZ (H. L.). — On the mechanism of glucose absorption from the intestinal tract. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1929, **26**, 433-6.
- CRAMER (W.) et LUDFORD (R. J.). — On cellular changes in intestinal fat absorption. *J. Physiol., Londres*, 1925, **60**, 342-6.
- CRANE (R. K.) et KRANE (S. M.). — On the mechanism on the intestinal absorption of sugars. *Biochim. Biophys. Acta*, 1956, **20**, 568.
- CROSS (R. J.), TAGGART (J. V.), COVO (G. A.) et GREEN (D. E.). — Studies on the cyclophorase system. VI. The coupling of oxidation and phosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 655-78.
- CSAKY (T. Z.). — Über die Rolle der Struktur des Glucosemoleküls bei der Resorption aus dem Dünndarm. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 1942, **277**, 47-57.
- CSAKY (T. Z.). — Phosphorylation of 3-methylglucose by hexokinase from rat's intestinal mucosa. *Science*, 1953, **118**, 253-4.
- CSAKY (T. Z.). — The absorption of glucose and 3-methylglucose from the intestine. *Suom. Kem.*, 1955, **28**, 99-102.
- CSAKY (T. Z.) et GLEEN (J. E.). — Urinary recovery of 3-methylglucose administered to Rats. *Amer. J. Physiol.*, 1957, **188**, 159-62.
- CSAKY (T. Z.) et HUMM (J. H.). — The absorption of fructose and methyl ethers of fructose from the intestine of the Rat. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1956, **62**, 411-8.
- CSAKY (T. Z.) et WILSON (J. E.). — The fate of 3-0-¹⁴CH₃ glucose in the Rat. *Biochem. Biophys. Acta*, 1956, **22**, 185-6.

- CUMMINS (R. J.). — Absorption of glucose and methionine from the human intestine ; the influence of the glucose concentration in the blood and in the intestinal lumen. *J. Clin. Invest.*, 1952, **31**, 928-37.
- CURRAN (P. F.) et SOLOMON (A. K.). — Ion and water fluxes in the ileum of rats. *J. gen. Physiol.*, 1947, **41**, 143-68.
- DANIELLI (J.). — Phosphatases and other enzymes considered in relation to active transport and the functions of fibrous protein structures. *Proc. Roy. Soc. Ser. B*, 1954, **142**, 146-54.
- DARLINGTON (W. A.) et QUASTEL (J. H.). — Absorption of sugars from isolated surviving intestine. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1953, **43**, 194-207.
- DAVENPORT (C. B.) et CASTLE (W. E.). — Studies in morphogenesis. III. On the acclimatization of organisms to high temperatures. *Arch. Entwickl. Mech.*, 1895, **2**, 227-49.
- DAVIDSON (J. N.) et GARRY (R. C.). — The absorption of monosaccharides from the large intestine of the rat under urethane anesthesia. *J. Physiol., Londres*, 1939, **96**, 172-5.
- DELSOL (M.). — Répartition histochimique des phosphatases alcalines chez quelques vertébrés inférieurs : Batraciens et Poissons. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 1184-6.
- DELSOL (M.). — Phosphatases acides et alcalines chez *Rana esculenta*, L. Comparaison des principales localisations histochimiques. Action du jeûne alimentaire sur ces localisations. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 473-4.
- DILL (D. B.), EDWARDS (H. T.) et FLORKIN (M.). — Properties of the blood of the skate. *Biol. Bull.*, 1932, **62**, 23.
- DONTCHEFF (L.) et KAYSER (C.). — Action de fortes et de faibles concentrations d'acide carbonique sur la consommation d'oxygène de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1936 a, **122**, 325.
- DONTCHEFF (L.) et KAYSER (C.). — Effet de concentrations variées en acide carbonique de l'air atmosphérique sur le quotient respiratoire et la réserve alcaline de la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1936 b, **123**, 815.
- DRABKIN (D. L.). — *Proc. Amer. Diab. Ass.*, 1948, **8**, 171. — Cité par ROSENBERG et WILBRANDT, 1952.
- DUCLAUX (J.). — Diffusion dans les liquides. — *Hermann et Cie, édit., Paris*, 1936.
- DUEL (H. J.), HALLMANN (L. F.), MURRAY (S.) et SAMUELS (L. T.). — The sexual variation in carbohydrate metabolism. VIII. The rate of absorption of glucose and glycogen formation in normal and adrenalectomized rats. *J. Biol. Chem.*, 1937, **119**, 607-15.
- DIENST et DOERING. — Untersuchungen über die Wasserstoffionenkonzentration im Duodenalsaft. *Klin. Wschr.*, 1935, **14**, 1748-50.
- EMDEN (G.), SCHMITZ (E.) et WITTENBERG (M.). — Über synthetische Zuckerbildung im der künstlich durchströmten Leber. *Z. Physiol. Chem.*, 1913, **88**, 240-45.

- FENTON (P.). — Reponse of gastrointestinal tract to ingested glucose solutions. *Amer. J. Physiol.*, 1945, **144**, 609.
- FENTON (P.) DICKSON (H. M.) et COWGIL (G. R.). — Glucose absorption in highly inbred strains of mice. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1952, **80**, 86-8.
- FISCHER (M. H.) et RITTER (U.). — Die Funktion der Becherzellen des Froschdarmes bei der Verdauung. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 1953, **257**, 161-8.
- FISHER (R. A.). — Les méthodes statistiques adaptées à la recherche scientifique. *Presse univ. France, édit., Paris*, 1947. — Traduction française par le Dr BERTRAND I. de : FISHER (R. A.) — Statistic methods for research works. — 10^e édit., Oliver and Boyd, édit., Edimbourg, 1946.
- FISHER (R. B.). — The absorption of water and of some small solute molecules from the isolated small intestine of the Rat. *J. Physiol., Londres*, 1954, **124**, 21-2 P.
- FISHER (R. B.). — The absorption of water and of some small solute molecules from the isolated small intestine of the Rat. *J. Physiol., Londres*, 1955, **130**, 655-64.
- FISHER (R. B.) et PARSONS (D. S.). — A preparation of surviving rat small intestine for the study of absorption. *J. Physiol., Londres*, 1949, **110**, 36-46.
- FISHER (R. B.) et PARSONS (D. S.). — The gradient of mucosal surface area in the small intestine of the Rat. *J. Quat.*, 1950 a, **84**, 272-82.
- FISHER (R. B.) et PARSONS (D. S.). — Glucose absorption from surviving rat small intestine. *J. Physiol., Londres*, 1950 b, **110**, 281-93.
- FISHER (R. B.) et PARSONS (D. S.). — Glucose movements across the wall of the rat small intestine. *J. Physiol., Londres*, 1953, **119**, 210-13.
- FITZGERALD (O) LASZT (L.) et VERZAR (F.). — Die selektive Zuckerresorption nach Hypophysenexstirpation und ihre Beeinflussung durch das Hormon der Nebennierenrinde. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 1938, **240**, 619-23.
- FLEURY (P.) et EBERHARD (R.). — Recherches sur le dosage des protéines par la méthode photométrique au biuret selon la technique de Gornall. *A. Biol. Clin.*, 1951, **9**, 453.
- FLORKIN (M.). — Propriétés des hémérytrines. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, 1059.
- FLORKIN (M.). — La fonction respiratoire du « milieu intérieur » dans la série animale. *A. Physiol. Physico-chim. Biol.*, 1934, **10**, 599-684.
- FRASER (H.). — *J. Physiol., Londres*, 1910, **52**, 40 P. Cité par KANITZ. 1925.
- FRIDHANDLER (L.) et QUASTEL (J. H.). — Absorption of sugars from isolated surviving intestine. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1955, **56**, 412-23.

- FRY (H. K.). — The blood volume and surface area of cold blooded animals: frogs and lizards. *J. Physiol., Londres*, 1914, **47**, 9.
- FULLERTON (P. M.) et PARSONS (D. S.). — The absorption of sugars and water from rat intestine in vivo. *Quart J. exp. Physiol.*, 1956, **41**, 387-97.
- FUSTINONI (O.). — Insuficiencia suprarrenal. Estudio experimental. — Thèse de doctorat, Buenos-Aires, 1938.
- GARDNER (J. W.) et BURGET (G. E.). — The influence of Ca and K upon intestinal absorption. *Amer. J. Physiol.*, 1938, **121**, 474.
- GELLHORN (E.) et NORTHRUP (D.). — The influence of acetylcholine on the absorption of glucose. *Amer. J. Physiol.* 1933 a, **105**, 684.
- GELLHORN (E.) et NORTHRUP (D.). — The influence of nervous stimulation on absorption from the intestine. A contribution to the humoral theory of nervous action. *Amer. J. Physiol.*, 1933 b, **106**, 283.
- GELLHORN (E.) et SKUPA (A.). — The K-Ca antagonism in regard to absorption from the intestine. *Amer. J. Physiol.*, 1933, **103**, 318.
- GIAJA (J.) et MARKOVIC (L.). — L'hypothermie et la toxicité du gaz carbonique. *C. R. Acad. Sci.*, 1953, **236**, 2437-9.
- GIAJA (J.) et RAJEVSKI (V.). — L'absorption intestinale dans l'hypothermie et la poikilothermie expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 449.
- GOLDBERG (I.). — Action de l'insuffisance hypophysaire sur les protéines du plasma sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, 1135-6.
- GORNALL (A.), BARDAWILL (C.) et DAVID (M.). — Determination of serum proteins by means of the biuret reactions. *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 751-66.
- GRAUER (R. C.), STARKEY (W. F.) et SAIER (E.). — The influence of stilbestrol and thyroxin on galactose absorption and liver function. *Endocrinology*, 1942, **30**, 474-82.
- GÜRBER (A.). — Die Gesamtzahl der Blutkörperchen (des Frosches) und ihre Variation. *Arch. Anat. Physiol.*, 1889, 83-95.
- GYOKOSSY (J.), KERTAI (P.) et LUDANY (G.). — Die Wirkung des Cortisons und A.C.T.H. auf die Glykose Resorption aus dem Darm. *Arch. int. Pharmacod. Therap.*, 1955, **101**, 228-36.
- HALDANE (J. S.). — Methods of air analysis. Griffin, édit., Londres, 1918. Cité par HALDANE, *J. Path. Bact.*, 1920, **23**, 443-50.
- HAMAR (N.). — Wirkung des Hungerus und des Darm inhalts auf die Glucose Resorption des Dünndarms normalen und epinephaktronisierter Ratten. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 1940, **244**, 157.
- HAYEM. — Recherches sur l'évolution des hématies. *Arch. Physiol.* 2^e Ser., 1878, **5**.
- HEBERT (S.). — Les phosphatases alcalines de l'intestin. Etude histo-chimique expérimentale. *Arch. Biol.*, 1950 a, **61**, 235-89.

- HEBERT (S.). — Les phosphatases alcalines de l'intestin. Etude histochimique expérimentale. Thèse Sci. Doct. Univ., Paris, 1950 b.
- HEDON (E.). — Sur la résorption intestinale et l'action purgative des sucres en solutions hyperisotoniques. *C. R. Soc. Biol.*, 1900, **52**, 41.
- HEILBRUNN (L. V.). — The colloid chemistry of protoplasm. *Amer. J. Physiol.*, 1923, **64**, 481-98.
- HELE (M. P.). — Phosphorylation and absorption of sugars in the Rat. *Nature*, 1950 a, **166**, 786.
- HELE (M. P.). — The phosphorylation of sugars by homogenates of intestinal mucosa and its relation to their absorption in vivo. — *Thesis Ph. D., Cambridge*, 1950 b.
- HELE (M. P.). — La phosphorylation des sucres par les homogénéisats de muqueuse intestinale de Rascasse (*Scorpaena porcus*, L.). *J. Physiol., Paris*, 1951, **43**, 249.
- HELE (M. P.). — The phosphorylation and absorption of sugars in the Rat. I. Hexokinase activity in the intestinal mucosa. *Biochem. J.*, 1953 a, **55**, 857-63.
- HELE (M. P.). — The phosphorylation and absorption of sugars in the Rat. II. Sugar absorption in vivo, and its relationship to the phosphorylation of sugar in vitro. *Biochem. J.*, 1953 b, **55**, 864-67.
- HERS (H. G.), BERTHET (J.), BERTHET (L.) et DE DUVE (C.). — Le système hexose-phosphatasique. III. Localisation intra-cellulaire des ferments par centrifugation fractionnée. *B. Soc. Chim. Biol.*, 1951, **33**, 21-41.
- HESTRIN-LERNER (S.) et SHAPIRO (B.). — Absorption of glucose from the intestine. I. In vitro studies. *Biochim. Biophys. Acta*, 1953, **12**, 533.
- HESTRIN-LERNER (S.) et SHAPIRO (B.). — Absorption of glucose from the intestine. II. In vivo studies. *Biochim. Biophys. Acta*, 1954, **13**, 54.
- HÖBER (R.). — Physical chemistry of cells and tissues. — *The blakiston company, édit., Philadelphie*, 1945.
- HOPKINS (R. H.) et ROBERTS (R. H.). — The kinetics of alcoholic fermentation of sugars by brewer's yeast. I. Effect of concentrations of yeast and sugar. *Biochem. J.*, 1935, **29**, 919-30.
- HORNE (E. H.), Mc DOUGALL (E. S.) et MAGEE (H. E.). — Influence of the autonome nerves on alimentary hyperglycaemia and absorption of glucose. *J. Physiol., Londres*, 1934, **80**, 48.
- HORVATH (J.) et WIX (G.). — Hormonal influences on glucose resorption. I. Methodical principles. Daily variations in the absorption of sugar. The proportion between the absorption of glucose and xylose. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1951, **2**, 435-43. — *Analysé dans Ber. ges. Physiol.*, 1953, **157**, 68-9.
- HORVATH (J.) et WIX (G.). — Hormonal influences on glucose resorption from the intestines. II. Effect of insuline. *Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1951, **2**, 445-50.

- HUGGET (A. St.-G.), WARREN (F. L.) et WARREN (N. V.). — The origin of the blood fructose of the foetal sheep. *J. Physiol., Londres*, 1951, **113**, 258-75.
- HUIDOBRO (F.) VALDES (R.) et DAVILA (M.). — Influence of the autonomic nervous system on the intestinal absorption of hypertonic solution of glucose. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 1948, **92**, 336.
- ILLIG (L.). — Recherches expérimentales sur l'origine de la stase. Contribution à la théorie des troubles circulatoires locaux. *Virchow's Arch. Pathol. Anat. Physiol.*, 1955, **326**, 501-62.
- ISAAC (S.). — Über die Umwandlung von Lävulose in Dextrose in der künstlich durchströmten Leber. *Z. Physiol. Chem.*, 1914, **89**, 78-90.
- ISSEKUTZ (B.) LASZT (L.) et VERZAR (F.). — Zucker und Fett-Resorption störungen nach Nebennierenexstirpation. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 1938, **240**, 612-8.
- IVANOV (N.). — Influence des hémisphères du cerveau sur l'absorption du glucose dans le tube digestif chez la Grenouille (*Rana esculenta*). — Sous presse, 1958.
- JACOBSHAGEN (E.). — Mittel und Enddarm (Rumpfdarm). Dans BOLK (L.), GÖPPERT (E.), KALLIUS (E.) et LUBOSCH (W.). — Handbuch der Vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere., **3**, 563-724. — Urban und Schwarzenberg, édit., Berlin, 1937.
- JENNER (F. A.) et SMYTH (D. H.). — Excretion of phlorhizin by the liver. *J. Physiol., Londres*, 1956, **133**, 20-1 P.
- JERVIS (E. L.), JOHNSON (F. R.), SHEFF (M. F.) et SMYTH (D. H.). — The effect of phlorhizin on intestinal absorption and intestinal phosphatase. *J. Physiol., Londres*, 1956, **134**, 675-88.
- JOHLIN (J. M.) et MORELAND (P. B.). — Studies of the blood picture of the turtle after complete anoxia. *J. Biol. Chem.*, 1933, **103**, 107.
- JOHNSON (F. R.). — Bilaminar distribution of alkaline phosphatase in the intestine and kidney. *Proc. Roy. Soc., sér. B*, 1954, **142**, 169-70.
- JOHNSON (F. R.) et KUGLER (J. H.). — The distribution of alkaline phosphatase in the mucosal cells of the small intestine of the Rat, Cat and Dog. *J. Anat.*, 1953, **87**, 247-56.
- JORDAN (H. J.). — La régulation de la consommation d'oxygène chez les animaux à tension gazeuse alvéolaire variable. *Arch. Neerl. Sci. exp. nat., sér. 3 C*, 1929, **14**, 305.
- JÖRGENSEN (H.). — Théorie, mesure et applications du pH. — Dunod, édit., Paris, 1950. Traduction française par GUERON (J.).
- JUDOVITS (N.) et VERZAR (F.). — Die Resorption verschiedener Zucker nach Extirpation der Nebennieren. *Biochem. Z.*, 1937, **292**, 182-8.
- KALCKAR (H.). — Inhibitory Effect of Phloridzin on an enzymatic dismutation. *Nature*, 1935, **136**, 872.
- KANITZ. — Temperatur und Lebensvorgänge im Allgemeinen. *Tab. Biol.*, 1925, **2**, 9-25.
- KEILIN (D.) et HARTREE (E. F.). — Activity of the succinic dehydrogenase cytochrome System in different tissue preparations. *Biochem. J.*, 1949, **44**, 205-18.

- KERPEL-FRONIUS (E.), MESTER (A.), SZY (S.), BARKA (I.), ZSAMAR (E.) et KELEMEN (I.). — Enteral absorption in experimental anhydraemia and hypothermia. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hungar.*, 1955, **7**, 103.
- KERTAI (P.), FEHER (I.) et GATI (T.). — The role of A.T.P.-content of the intestinal mucosa in the absorption of various substances. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1956, **10**, 33-41.
- KIYASU (J. Y.) et CHAIKOFF (I. L.). — On the manner of transport of absorbed fructose. *J. Biol. Chem.*, 1957, **224**, 935.
- KLINGHOFFER (K. A.). — The effect of monoiodoacetic acid on the intestinal absorption of monosaccharides and sodium chloride. *J. Biol. Chem.*, 1938, **126**, 201-5.
- KOURTSINE (I. T.). — En russe. Nouvelles données sur la physiologie et la pathologie cortico-viscérales. — *Rapport au XX^e congrès international de physiologie, Bruxelles*, 1956.
- KRAUSE (R.). — Mikroskopische anatomie der Wirbeltiere in Einzeldarstellungen. III. Amphibien. — *Walter de Gruyter und Co*, édit. Berlin et Leipzig, 1923.
- KREBS (H. A.) et HENSELEIT (K.). — Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Z. Physiol. Chem.*, 1932, **210**, 33-66.
- KUJALOVA (V.) et FABRY (P.). — The role of corticoids in the intestinal absorption of glucose in rats accustomed to intermittent starvation. *Physiol. Bohem. Slov.*, 1958, **7**, 142-9.
- KUMAGAI (T.). — Versuche über die Antigenwirkung der Kohlenhydrate. *Biochem. Z.* 1913, **57**, 380-413.
- LAMBRECHTS (A.). — Nouvelles recherches sur le diabète phlorhizique, la phlorhizine et quelques substances apparentées. *Arch. int. Physiol.*, 1937, **44**, suppl. 1, 1-162.
- LANDIS (E. M.), JONAS (L.), ANGEVINE (M.) et ERB (W.). — The passage of fluid and protein through the human capillary wall during venous congestion. *J. Clin. Invest.*, 1932, **11**, 717-34.
- LARRAIDE (J.) et PONZ (F.). — Acción de los fosfates sobre la absorción intestinal de glucosa. *R. Espan. Fisiol.*, 1950, **6**, 169.
- LASNITZKI (A.). — Die Bedeutung der Kationen für den Energiestoffwechsel der Warmblüterzelle, insbesondere der Tumorzelle. *Protoplasma*, 1934, **22**, 274-98.
- LASZT (L.). — Die Resorption von Glucose und Xylose bei verschiedener H⁺-konzentration. *Biochem. Z.*, 1935, **276**, 40.
- LASZT (L.). — Observations non publiées, 1933. Cité par VERZAR et Mc DOUGALL, 1936.
- LASZT (L.) et SÜLLMANN (H.). — Nachweis der Bildung von Phosphorsäureestern in der Darmschleimhaut bei der Resorption von Zuckern und Glycerin. *Biochem. Z.*, 1935, **278**, 401-17.
- LASZT (L.) et VERZAR (F.). — Die Störungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels bei Ausfall der Nebennierenrinde und ihr Zusammenhang mit dem Na-Stoffwechsel. *Biochem. Z.*, 1937, **292**, 159-73.

- LASZT (L.) et VOGEL (G.). — Resorption of glucose from the small intestine of alloxan diabetic rats. *Nature*, 1946, **157**, 551-2.
- LATHE (G. H.). — The effect of concentration of different substances in the intestinal contents on their absorption from the small intestine. *R. Canad. Biol.*, 1943, **2**, 134-42.
- LOBACHEV (M. E.) et SAVVATEEW (B. B.). — En russe. Modifications des propriétés absorbantes du protoplasme des cellules épithéliales intestinales par des réflexes conditionnés. *Fiziol. Zh.* 1952, **38**, 444-51.
- LONG (C.). — Studies involving enzymatic phosphorylation. I. The hexokinase activity of rat tissues. *Biochem. J.*, 1951, **50**, 407-15.
- LONG (C.). — Studies involving enzymatic phosphorylation. II. Changes in the hexokinase activity of the small intestine of rats caused by feeding different diets. *Biochem. J.*, 1953, **53**, 7-12.
- LOURAU (M.). — Mode d'action de l'insuline sur l'absorption intestinale du glucose. *C. R. Acad. Sci.*, 1953, **236**, 1376-8.
- LOURAU (M.) et LARTIGUE (O.). — Existence d'une relation fonctionnelle entre la glycémie et la vitesse d'absorption du glucose par l'intestin. *Experientia*, 1951, **7**, 428.
- LUCKE (B.) et Mc CUTCHEON (M.). — The effect of valence of ions on cellular permeability to water. *J. gen. Physiol.*, 1929, **12**, 571-80.
- LUDANY (G.) CSERVENY (J.) et DSOKEBIN (L.). — Effect of splanchnic stimulation on absorption of glucose from the intestine. *Magy. Orr. Arch.*, 1944, **45**, 103.
- LUDANY (G.), SÛTO (G. N.) et CSERVENY (J.). — Effect of intravenous CaCl₂ injection in absorption of sugar from intestines. *Magy. Orr. Arch.*, 1944, **45**, 97.
- LUNDGAARD (E.). — Die Wirkung von Phlorizin auf der Glucose Resorption. *Biochem. Z.*, 1933, **264**, 221.
- LUSTY (B.) et ERNST (T.). — Über die Eiweiss Zucker, Eiweissgehalt und kohlenhydratindex der Sera und körperfüssigkeiten verschiedener Tierarten. *Biochem. Z.*, 1937, **289**, 365.
- LÜTHY (E.) et VERZAR (F.). — Hexokinase und Adenosintriphosphatase im Epithel der Dünndarmschleimhaut bei normalen und adrenalectomierten Tieren. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, **38**, 850.
- LÜTHY (E.) et VERZAR (F.). — Adenosintriphosphatase and Hexokinase in Epithelium of the small intestine and adrenalectomized rats. *Biochem. J.*, 1954, **57**, 316-20.
- Mc CANCE (R. A.) et HADDERS (K.). — The comparative rates of absorption of sugars from the human intestine. *Biochem. J.*, 1930, **24**, 795.
- Mc CUTCHEON (M.) et LUCKE (B.). — The effect of certain electrolytes and non-electrolytes on permeability of living cells to water. *J. gen. Physiol.*, 1929, **12**, 129-38.
- Mc DOUGALL (E. J.). — The influence of Ca on intestinal absorption. *J. Physiol., Londres*, 1935, **85**, 109.

- Mc KAY (E. M.) et CLARK (W. G.). — The rate of glucose absorption from the intestine of the rat. *Am. J. Physiol.*, 1941, **135**, 186.
- MACLEOD (J. J. R.), MAGEE (H. E.) et PURVES (C. B.). — Selective absorption of carbohydrates. *J. Physiol., Londres*, 1930, **70**, 404-16.
- MAGEE (H.) et REID (E.). — The absorption of glucose from the alimentary canal. *J. Physiol., Londres*, 1931, **73**, 163.
- MAGEE (H. E.) et SEN (K. C. H.). — The influence of calcium on the rate of diffusion of sugars through surviving intestine. *Biochem. J.*, 1931, **25**, 643.
- MAGRASSI (B.). — Fosfatasi alcalina secondo Gomori : risposta al metodo in diverse condizioni sperimentali. *Arch. Sci. Med.*, 1954, **97**, 159-64.
- MATHIEU (F.). — Die Resorption von Hexose-di und-monophosphorsäure im vergleich zu anderen Hexosen. *Biochem. Z.*, 1935, **276**, 49.
- METZ (B.). — Comparative experimental studies of the effects of simulated high altitude of five vertebrates. *J. Aviat. Med.*, 1951, **22**, 132.
- MEUNIER (P.). — Un électrophotomètre à cellules à couches d'arrêt destiné à l'opacimétrie pratique. *C. R. Acad. Sci.*, 1935, **201**, 1371-3.
- MEYER (H. H.). — Ueber die Wirkung des Kalkes. *Münchener Med. Wschr.*, 1910, **57**, 2277-8.
- MICHAELIS L. et MENTEN (M. L.). — Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochem. Z.*, 1913, **49**, 333-69.
- MINIBECK (H.). — Die Selektive Zuckerresorption beim Kaltblüter und ihre Beeinflussung durch Nebennieren-und Hypophysen-Extirpation. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 1939, **242**, 344-53.
- MINIBECK (H.) et VERZAR (F.). — Selektive Aufnahme verschiedener Zucker in die Gewebe beim normalen und adrenalektomierten Tier. *Helvet. Med. Acta*, 1940, **7** suppl. V, 1.
- MOND (R.). — Untersuchungen am isolierten Dünndarm des Frosches. Ein Beitrag zur Frage der gerichteten Permeabilität und der einseitigen Resistenz tierischer Membranen. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.* 1924, **206**, 172-93.
- NAGASAWA (S.). — Studies on the mechanism for sugar absorption from rat intestine with especial reference to the sort of the phosphate esters formed during the absorption *J. Biochem. Jap.*, 1957, **44**, 399-412.
- NAKASAWA (F.). — The influence of phlorizin on intestinal absorption. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1922, **3**, 288.
- NELSON (N.). — A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. *J. Biol. Chem.*, 1944, **153**, 375-80.
- NERNST (W.). — Zur kinetik der in Lösung befindlichen Körper. I. Theorie der Diffusion. *Z. Physik. Chem.*, 1888, **2**, 612-37.

- NEWHEY (H.), PARSONS (B. J.) et SMYTH (D. H.). — The site of phlorrhizin inhibition of intestinal glucose absorption *J. Physiol.*, Londres, 1957, **139**, 21-22 P.
- NEWHEY (H.), SMYTH (D. H.) et WHALER (B. C.). — The absorption of glucose by the in vitro intestinal preparation. *J. Physiol.*, Londres, 1955, **129**, 1-11.
- NGUYEN VAN THOAI, ROCHE (J.) et BERNHARD (L. O. DE). — Sur la préparation et les caractères de l'adénylpyrophosphatase musculaire. *B. Soc. Chim. Biol.*, 1950, **32**, 751-8.
- NORTHRUP (D. W.), VAN LIERE (E. J.) et SLEETH (C. K.). — The effect of anoxemia on the absorption of glucose by the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1938, **123**, 156-7.
- NORTHRUP (D. W.) et VAN LIERE (E. J.). — The effect of anoxia on the absorption of glucose and glycine from the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1941, **133**, 401 P.
- NORTHRUP (D. W.) et VAN LIERE (E. J.). — The effect of anoxia on the absorption of glucose and glycine from the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1941, **134**, 288-91.
- OEHNELL (R.) et HOBER (R.). — The effect of various poisons on the absorption of sugars and some other non-electrolytes from the normal and the isolated artificially perfused intestine. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1938, **13**, 161-74.
- PAPADOPOULOS (N. M.) et ROE (J. H.). — Fructose phosphorylation and dephosphorylation by the intestinal mucosa of the Rat during fructose absorption. *Am. J. Physiol.*, 1957, **189**, 301-6.
- PAPPENHEIMER (J. R.). — Passage of molecules through capillary walls. *Physiol. R.*, 1953, **33**, 387-423.
- PAPPENHEIMER (J. R.) RENKIN (E. M.) et BORRERO (L. M.). — Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability. *Am. J. Physiol.*, 1951, **167**, 13-46.
- PARRY (R. A.) et NASSET (E. S.). — Some factors in the absorption of fluids from the intestine. *Am. J. Physiol.*, 1933, **105**, 78.
- PARSONS (B. J.) et SMYTH (D. H.). — The intestinal absorption of radio active glucose. *J. Physiol.*, Londres, 1956, **134**, 7 P.
- PAULS (F.) et DRURY (D. R.). — The rate of glucose absorption from the intestine of diabetic rats. *Am. J. Physiol.*, 1942, **137**, 242-5.
- PERRIER (E.). — Traité de zoologie. VII. Les batraciens. — Masson et Cie, édité, Paris, 1925.
- PFLÜGER (K.), JACOBI (H.) et RUMMEL (W.). — Glucose und Phosphatresorption am isolierten Darm. *Arch. Exper. Pathol. Pharmacol.*, 1957, **232**, 300-1.
- PFLÜGER (E.). — Beiträge zur Lehre von der Respiration. I. Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. *Arch. Physiol.*, 1875, **10**, 251.
- PHILLIPS (R. A.) et ROBB (P.). — Carbohydrate metabolism studies in hypophysectomized albino rats. *Am. J. Physiol.*, 1934, **109**, 82-3.

- POLICARD (A.). — Faits et hypothèses concernant la physiologie de la cellule intestinale. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **63**, 8-10.
- POLSON (A.). — Untersuchungen über die Diffusionskonstanten der Proteine. *Kolloid Z.*, 1939, **87**, 149-81.
- PONZ (F.) et LARRALDE (J.). — La absorción de azúcares en función del pH intestinal. *R. esp. Fisiol.*, 1950 a, **6**, 255-69.
- PONZ (F.) et LARRALDE (J.). — Effet des phosphates et du pH sur l'absorption des sucres. *Nature*, 1951, **168**, 912.
- PONZ (F.) et LARRALDE (J.). — Relaciones entre la absorción selectiva de azúcares y algunos inhibidores enzimáticos. *R. esp. Fisiol.*, 1952, **8**, 71-82.
- RAHN (O.). — Temperature and life. Dans *Temperature. Its measurement and control in science and industry.* — Reinhold publishing corporation, New-York, 1941.
- REDFIELD (A. C.). — The evolution of the respiratory function of the blood. *Quart. R. Biol.*, 1933, **8**, 31.
- REINECKE (R.). — The metabolism of fructose by the eviscerated Rat. *Am. J. Physiol.*, 1942, **136**, 167-72.
- REYNELL (P. C.) et SPRAY (G. H.). — The absorption of glucose by the intact rat. *J. Physiol.*, 1956, **134**, 531-37.
- RIGGS (A.). — The metamorphosis of hemoglobin in the Bullfrog. *J. Gen. Physiol.*, 1951-52, **35**, 23-39.
- RITTER (U.). — Histophysiologische Untersuchungen am Darmepithel während der Verdauung. *Gastroenterologia*, 1957, **88**, 133-71.
- ROBBERS (H.) et WESTENHOEFFER (O.). — Der Einfluss des Lactoflavine auf die Resorptionshemmung der Kohlehydrate durch Phloorrhizin. *Z. ges. Exper. Med.*, 1939, **106**, 714-8.
- ROBERTSON (J. D.). — The function and metabolism of calcium in the Invertebrata. *Biol. R.*, 1941, **16**, 106-33.
- ROCHE (J.) et BOUCHILLOUX (S.). — Spécificité de la phosphatase alcaline et de l'hexose diphosphatase (fructose 1-6-phosphatase) vis à vis des divers esters glucidiques. *B. Soc. Chim. Biol.*, 1950, **32**, 739-50.
- ROCHE (J.) et BOUCHILLOUX (S.). — Sur la purification de la phosphatase alcaline (intestin) et son électrophorèse sur papier. *B. Soc. Chim. Biol.*, 1953, **35**, 567.
- ROCHE (J.), LAROMIGUIERE (S. DE) et LAURENS (A.). — Sur le système phosphatasique de l'intestin. Ses activateurs et ses inhibiteurs. *B. Soc. Chim. Biol.*, 1943, **25**, 1019-30.
- RÖHMANN (F.). — Weitere Beobachtungen über die Wirkungen des Blutserums nach intravenöser Einspritzung von Rohrzucker. *Biochem. Z.*, 1916, **72**, 26-100.
- RÖHMANN (F.). — Über die durch parenterale Rohrzuckerinjectionen « hervorgelockten » Fermente des Blutserums von trächtigen Kaninchen. *Biochem. Z.*, 1917, **84**, 382-98.

- RÖHMANN (F.). — Über die Bildung des Milchzuckers in der Milchdrüse. *Biochem. Z.*, 1919, **93**, 237-52.
- RÖHMANN (F.) et KUMAGAI (T.). — Bildung von Milchzucker aus Lävulose durch Blutserum das nach parenteraler Zufuhr von Rohrzucker gewonnen wurde. *Biochem. Z.*, 1914, **61**, 464-68.
- ROSENBERG (T.) et WILBRANDT (W.). — Enzymatic processes in cell membrane penetration. *Int. R. Cytol.*, 1952, **1**, 65-92.
- RUSSEL (J. A.). — The effect of thyroxin in the carbohydrate metabolism of hypophysectomized Rat. *Am. J. Physiol.*, 1938, **122**, 547-50.
- RUYTER (J. H. C.). — Histochemically detectable alkaline phosphatase in cuticular border of the epithelium of the small intestine. *Acta Anat.*, 1952, **16**, 209-20.
- SHANNON (J. A.) et FISHER (S.). — The renal tubular reabsorption of glucose in the normal dog. *Am. J. Physiol.*, 1938, **122**, 765.
- SHANNON (J. A.). — Renal tubular excretion. *Physiol. R.*, 1939, **19**, 63-93.
- SHAPIRO (B.). — The mechanism of phloridzin glycosuria. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 151-4.
- SILBERMAN (A. K.) et LEWIS (H. B.). — Pentose metabolism. The rate of absorption of l-rhamnose and the formation of glycogen in the organism of the white rat after oral administration of l-rhamnose. *J. Biol., Chem.*, 1933, **101**, 741.
- SIZER (I. W.). — Effects of temperature on enzyme kinetics. *Advances in Enzymology*, 1943, **3**, 35.
- SMITH (C. L.). — Seasonal changes in blood sugar, fat body, liver glycogen and gonads in the common frog, *Rana temporaria*. *J. exp. Biol.*, 1950, **26**, 412-29.
- SMITH (C. L.). — The relation between seasonal hyperglycemia and thyroidactivity in the frog (*Rana temporaria*). *J. Endocrin.*, 1954, **10**, 184-91.
- SMYTH (D. H.) et TAYLOR (C. B.). — The inhibition of glucose transport in the in vitro intestine by phlorrhizin. *J. Physiol., Londres*, 1955, **130**, 11 P.
- SMYTH (D. H.) et TAYLOR (C. B.). — The inhibition of water transport in the in vitro intestinal preparation. *J. Physiol., Londres*, 1955, **128**, 81-2 P.
- SMYTH (D. H.) et TAYLOR (C. B.). — Effect of temperature on the rate of transfer of water by an in vitro intestinal preparation. *J. Physiol., Londres*, 1956, **132**, 9-10 P.
- SMYTH (D. H.) et TAYLOR (C. B.). — Transfer of water and solutes by an in vitro intestinal preparation. *J. Physiol., Londres*, 1957, **136**, 632-48.
- SOLS (A.). — The hexokinase activity of the intestinal mucosa. *Biochim. Biophys. Acta*, 1956, **19**, 144-52.
- SOLS (A.) et PONZ (F.). — New techniques for studying intestinal absorption mechanism of selection absorption of saccharide in relation to intestinally secreted phosphates. *R. esp. Fisiol.*, 1946, **2**, 283.
- SOLS (A.) et PONZ (F.). — A new method for the study of intestinal absorption. *R. esp. Fisiol.*, 1947, **3**, 207.

- SOLS (A.). — Phosphorylation et transfert actif des sucres. *B. Soc. Chim. Biol.*, 1957, **39**, 3-15.
- SOLS (A.), VIDAL SIVILLA (S.) et LARRALDE (J.). — Effet of insuline in intestinal glucose absorption in alloxan diabetic rats. *Nature*, 1948, **161**, 932-33.
- SÖRENSEN (S. P. L.). — Etudes enzymatiques II. *C. R. Trav. Lab. Carlsberg*, 1909, **8**, 1.
- SOULAIRAC (A.). — Action de la surrenale sur l'absorption intestinale du glucose. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 253-54.
- SOULAIRAC (A.). — La régulation neuroendocrinienne de l'absorption intestinale des glucides. *A. Endocrinol.*, 1947 a, **8**, 377-93.
- SOULAIRAC (A.). — Action de l'association lactoflavine-phosphate disodique sur l'absorption intestinale du glucose chez le Rat normal, surrénalectomisé et thyroïdectomisé. *C. R. Soc. Biol.*, 1947 b, **141**, 226-7.
- SOULAIRAC (A.) et COLAS (S.). — Analyse de l'action de l'insuline sur l'absorption intestinale du glucose chez le Rat normal. *A. Endocrinol.*, 1949, **10**, 47.
- TOUZE (M.). — Le métabolisme hépatique des hydrates de carbone et du phosphore au cours du choc traumatique. — *Thèse Doct. Univ., Lyon*, 1949.
- TRIMBLE (H.), CAREY (B.) et MADDOCK (S.). — The rate of absorption of glucose from the gastrointestinal tract of the dog. *J. Biol. Chem.*, 1933, **100**, 125-38.
- VAN LIERE (E. J.). — The effect of anoxia on the alimentary tract. *Physiol. R.*, 1941, **21**, 307-23.
- VAN SLYKE (D. D.) et SENDROY (J. J.). — Manometric analysis of gaz mixtures. I. The determination, by simple absorption of carbon dioxide, oxygen and nitrogen in mixtures of these gases. *J. Biol. Chem.*, 1932, **95**, 509-29.
- VERZAR (F.) et Mc DOUGALL (E. J.). — Absorption from the intestine. — *Longmans, Green and Co, éd., Londres*, 1936.
- VERZAR (F.). — Die Rolle von Diffusion und Schleimhautaktivität bei der Resorption von verschiedenen Zuckern aus dem Darm. *Biochem. Z.*, 1935, **276**, 17.
- VIDAL-SIVILLA (S.). — Influencia de la concentración en la absorción intestinal de glucosa. *R. esp. Fisiol.*, 1950 a, **6**, 131-142.
- VIDAL-SIVILLA (S.). — Absorción intestinal de soluciones hipertónicas de glucosa y su influencia sobre la capacidad de absorción. *R. esp. Fisiol.*, 1950 b, **6**, 143.
- VIDAL-SIVILLA (S.). — La medida del asa y la variabilidad de los resultados en los metodos de absorción intestinal. *R. esp. Fisiol.*, 1952, **8**, 269-78.
- VIDAL-SIVILLA (S.). — Die Wirkung hypertonischer Lösungen auf die intestinale Resorption verschiedener Zuckerarten. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 1958, **265**, 389-404.
- VOGEL (G.). — Quantitative Angaben zur intestinalen Glucoseresorption des Kaltblüters unter verschiedenen Bedingungen. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 1953, **256**, 457-69.
- VON BECKER (F. J.). — Ueber das Verhalten des Zuckers beim thierischen Stoffwechsel. *Z. Wiss. Zool.*, 1954, **5**, 123-78.

- WALKER (A. M.). — Comparison of the chemical composition of aqueous humor, cerebrospinal fluid, lymph and blood from frogs, higher animals and man. Reducing substances, inorganic phosphate, uric acid, urea. *J. Biol. Chem.* 1933, **101**, 269.
- WALKER (A. M.) et HUDSON (C. L.). — The reabsorption of glucose from the renal tubule in amphibia and the action of phlorhizin upon it. *Am. J. Physiol.*, 1937, **118**, 130.
- WEBER (F.). — Plasmolyse und « surface precipitation reaction ». *Protoplasma*, 1932, **15**, 522-31.
- WEISS (G.). — Influence de la température sur les échanges gazeux chez la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1908 a, **64**, 435.
- WEISS (G.). — Sur l'élimination de l'acide carbonique par la Grenouille dans un gaz inerte. *C. R. Soc. Biol.*, 1908 b, **64**, 491.
- WEISS (G.). — Sur les échanges gazeux de la Grenouille passant alternativement par l'air et l'hydrogène. *C. R. Soc. Biol.*, 1908 c, **64**, 538.
- WELKER. — Grösse, Zahl, Volum, Oberfläche und Farbe der Blutkörperchen bei Menschen und Tieren. *Z. ration. Med.*, 1863, **20**, 257.
- WELLS (H. S.) et JOHSON (R. G.) — The intestinal villi and their circulation in relation to absorption and secretion of fluid. *Am. J. Physiol.*, 1934, **109**, 387-402.
- WERTHEIMER (E.). — Phloridzin wirkung auf die Zuckerresorption. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 1933, **233**, 514-28.
- WESTENBRINK (H. G. K.). — Ueber die Spezifität der Resorption einiger Monosen aus dem Darm der Ratte und der Taube. *Arch. neerland. Physiol.*, 1936 a, **21**, 433-54.
- WESTENBRINK (H. G. K.). — Relative velocities of the absorption of different sugars from the intestine of rat and pigeon. *Nature*, 1936 b, **138**, 203-4.
- WESTENBRINK (H. G. K.) et GRATAMA (K.). — Über die Spezifität der Resorption einiger Monosen aus dem Darne des Frosches. *Arch. neerland. Physiol.*, 1937, **22**, 326-31.
- WIDDAS (W. F.). — Inability of diffusion to account for placental glucose transfer in the sheep. *J. Physiol., Londres*, 1951, **115**, 36-7 P.
- WILBRANDT (W.). — *Sympos. Soc. exp. Biol.* VIII, 1954. Cambridge Univ. Press, édit. Londres. Cité par CORDIER, 1956.
- WILBRANDT (W.) et LASZT (L.). — Ueber die Ursache der selektiven Glucoseresorption aus dem Darm. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1932, **13**, 1045.
- WILBRANDT (W.) et LASZT (L.). — Untersuchungen über die Ursachen der selektiven Resorption der Zucker aus dem Darm. *Biochem. Z.*, 1933 a, **259**, 398-417.
- WILBRANDT (W.) et LASZT (L.). — Beiträge zum Problem der selektiven Zuckerresorption aus dem Darm. *Atb. II. Abt. Ungar. Biol. Forsch. Inst.*, 1933 b, **6**, 247. Cité par VERZAR et Mc DOUGALL, 1936.
- WILBRANDT (W.) et LENGYELL (L.). — Die Einfluss der Nebennierenrinde auf die Zuckerresorption. *Biochem. Z.*, 1933, **267**, 204.

- WILLIAMS (M. A.). — Mitochondria in the intestinal epithelium cells of starved and fed Salamanders. *Anat. Rec.*, 1943, **85**, 195-209.
- WILSON (R.). — The effect of phlorridzin on the rate of absorption from gastrointestinal tract. *J. Biol. Chem.*, 1932 a, **97**, 47.
- WILSON (R.). — *Proc. Soc. exp. biol. Med.*, 1932 b, **29**, 961. Cité par CORDIER, 1956.
- WILSON (T. H.). — Concentration gradients of lactate, hydrogen and some other ions across the intestine in vitro. *Biochem. J.* 1954, **56**, 521.
- WILSON (T. H.). — The role of lactic acid production in glucose absorption from the intestine. *J. Biol. Chem.*, 1956 a, **222**, 751-63.
- WILSON (T. H.). — A modified method for study of intestinal absorption in vitro. *J. appl. Physiol.*, 1956 b, **9**, 137-40.
- WILSON (T. H.) et WISEMAN (G.). — A method for studying intestinal metabolism and absorption. *J. Physiol., Londres*, 1953, **121**, 45 P.
- WILSON (T. H.) et WISEMAN (G.). — The use of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosal to the serosal surface. *J. Physiol., Londres*, 1954 a, **123**, 116-25.
- WILSON (T. H.) et WISEMAN (G.). — Metabolic activity of the small intestine of the rat and golden hamster (*mesocricetus auratus*). *J. Physiol., Londres*, 1954 b, **123**, 126-30.
- WIX (G.), BONTA (I.), GYORGY (L.) et FEKETE (G.). — Hormonal influences on glucose resorption from the intestines. V. Contribution to the mechanism of insuline effect. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hungar.*, 1952, **3**, 59-68.
- WIX (G.), FEKETE (G.) et HORVATH (I.). — Hormonal influences on glucose resorption from the intestine. III. The effect of adrenalin and the resorption of glucose. *Acta. Physiol. Acad. Sci. Hungar.*, 1951, **2**, 451-57.
- WOLVEKAMP (H. P.) et LODEWIJKS (J. M.). — Über die Sauerstoffbindung durch Hämoglobin vom Frosch (*Rana esculenta* und *Rana temporaria*). *Z. vergleich. Physiol.*, 1934, **20**, 382-7.
- ZEEP (P.). — Beiträge zur vergleichenden untersuchung der heimischen Froscharten. *Z. Anat., Abt., Anat. Entwickl.*, 1923, **69**, 84-180.
- ZITTLE (C. A.) et MONICA (E. S. DELLA). — Effects of borate and other ions on the alkaline phosphatase of bovine milk and intestinal mucosa. *Arch. Biochem.*, 1950 **26**, 112-122.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	7

PREMIÈRE PARTIE

ABSORPTION INTESTINALE DES HEXOSES ET DES PENTOSES CHEZ LA GRENOUILLE

CHAPITRE I. — <i>Techniques utilisées pour mesurer l'absorption intestinale des sucres</i>	15
I. Animaux d'expériences	15
II. Techniques opératoires	16
III. Méthode de dosage	18
IV. Expression des résultats	18
CHAPITRE II. — <i>Influence de la température extérieure sur l'absorption intestinale des hexoses et des pentoses</i>	21
A. Vitesse de l'absorption intestinale du glucose à 20°C. Comparaison entre les pœcilothermes et les mammifères. . . .	21
B. Vitesse de l'absorption intestinale du glucose à différentes températures ...	22
C. Comparaison des vitesses de l'absorption intestinale du glucose, du galactose, du fructose, du xylose et de l'arabinose	24
D. Influence de la température sur l'absorption intestinale des différents oses ...	27
E. Conclusions	32

CHAPITRE III. — <i>Influence des variations des tensions gazeuses dans le milieu extérieur sur l'absorption intestinale des hexoses et des pentoses</i>	33
A. Influence de la tension d'oxygène dans le milieu extérieur sur la vitesse de l'absorption intestinale du glucose ...	34
B. Influence de la tension d'oxygène dans le milieu extérieur sur la vitesse de l'absorption intestinale de divers sucres	39
C. Influence de la tension d'anhydride carbonique dans le milieu extérieur sur la vitesse de l'absorption intestinale du glucose	43
D. Modifications de l'absorption intestinale du glucose chez les grenouilles placées dans des milieux pauvres en oxygène et riches en anhydride carbonique....	52
CHAPITRE IV. — <i>Influence de la concentration en ions H^+ du contenu intestinal sur l'absorption du glucose</i>	57
CHAPITRE V. — <i>Influence de la concentration des solutions d'hexoses et de pentoses introduites dans l'intestin sur la vitesse de l'absorption</i>	65
A. Absorption intestinale des solutions de glucose de concentrations différentes.	68
B. Absorption intestinale des solutions de galactose, de xylose et d'arabinose de concentrations différentes	81
C. Absorption intestinale des solutions de glucose et d'arabinose chez l'animal refroidi	87
D. Influence du phlorizoside sur l'absorption intestinale du glucose et de l'arabinose à différentes concentrations...	92
E. Influence du phlorizoside sur l'absorption intestinale du glucose et de l'arabinose à différentes concentrations chez l'animal refroidi	98
F. Conclusions	101

DEUXIÈME PARTIE

PASSAGE DU GLUCOSE
AU TRAVERS DE L'INTESTIN ISOLÉ ET PERFUSE

CHAPITRE I. — <i>But de ces recherches</i>	105
CHAPITRE II. — <i>Méthode employée</i>	111
A. Principe de la méthode	111
B. Description de l'appareil	112
C. Technique opératoire	114
D. Solutions utilisées	115
E. Dosage du glucose	116
CHAPITRE III. — <i>Influence de la température sur la perméabilité de l'intestin isolé au glucose</i>	119
CHAPITRE IV. — <i>Influence de la concentration en glucose du liquide de perfusion sur la vitesse du transit au travers de l'intestin isolé</i>	129
CHAPITRE V. — <i>Influence du phlorizoside sur le transit intestinal du glucose à différentes concentrations</i>	137
CONCLUSIONS	141
BIBLIOGRAPHIE	145

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

Recherches sur l'absorption de l'éthanol
chez les Poissons d'eau douce
et chez les Poissons marins

Vu :

Les Membres du Jury :

MM. D. CORDIER

J. CHOPIN

G. DESSAUX

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
MOUSSA.

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le 16 Mars 1959.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

A. ALLIX.

